

Non-acidic cyclopentane heptanoic acid, 2-cycloalkyl or arylalkyl derivatives as therapeutic agents

Publication number: JP8501310T

Publication date: 1996-02-13

Inventor:

Applicant:

Classification:

- international: A61K31/381; A61K31/557; A61K31/5575; A61K31/5585; C07C35/21; C07C215/42; C07C235/34; C07C247/10; C07C255/38; C07C405/00; A61K31/381; A61K31/557; C07C35/00; C07C215/00; C07C235/00; C07C247/00; C07C255/00; C07C405/00; (IPC1-7): C07C35/21; A61K31/045; A61K31/075; A61K31/13; A61K31/16; A61K31/275; A61K31/557; A61K31/655; C07C35/50; C07C69/732; C07C69/734; C07C205/17; C07C215/42; C07C235/34

- european: A61K31/381; A61K31/557; A61K31/557T; A61K31/5575; A61K31/5585; C07C35/21; C07C215/42; C07C235/34; C07C247/10; C07C255/38; C07C405/00

Application number: JP19930508155T 19930909

Priority number(s): WO1993US08472 19930909; US19920948056 19920921

Also published as:

WO9406433 (A1)
EP0660716 (A1)
US5352708 (A1)
LU90957 (A9)
JP2004346080 (A)

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP8501310T

Abstract of corresponding document: US5352708

The present invention provides cyclopentane heptanoic acid, 2-cycloalkyl or arylalkyl derivatives, substituted in the 1-position with halo, methyl, hydroxyl, nitro, amino, amido, azido, oxime, cyano, thiol, ether or thioether groups, e.g., a 1-OH cyclopentane heptanoic acid, 2-(cycloalkyl or arylalkyl) derivatives. The cyclopentane heptanoic acid, 2-(cycloalkyl or arylalkyl) derivatives of the present invention are potent ocular hypotensives, and are particularly suitable for the management of glaucoma. Moreover, the cyclopentane heptanoic, 2-(cycloalkyl or arylalkyl) derivatives of this invention are smooth muscle relaxants with broad application in systemic hypertensive and pulmonary diseases; smooth muscle relaxants with application in gastrointestinal disease, reproduction, fertility, incontinence, shock, etc.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-501310

(43) 公表日 平成8年(1996)2月13日

(51) Int.Cl. ⁸	級別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 C 35/21		9155-4H	
A 6 1 K 31/045	AB L	9455-4C	
31/075	A C D	9455-4C	
31/13	A B F	9455-4C	
31/16	A B L		

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-508155
(86) (22) 出願日 平成5年(1993)9月9日
(85) 翻訳文提出日 平成7年(1995)3月20日
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 3 / 0 8 4 7 2
(87) 国際公開番号 W O 9 4 / 0 6 4 3 3
(87) 国際公開日 平成6年(1994)8月31日
(31) 優先権主張番号 0 7 / 9 4 8 , 0 5 6
(32) 優先日 1992年9月21日
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

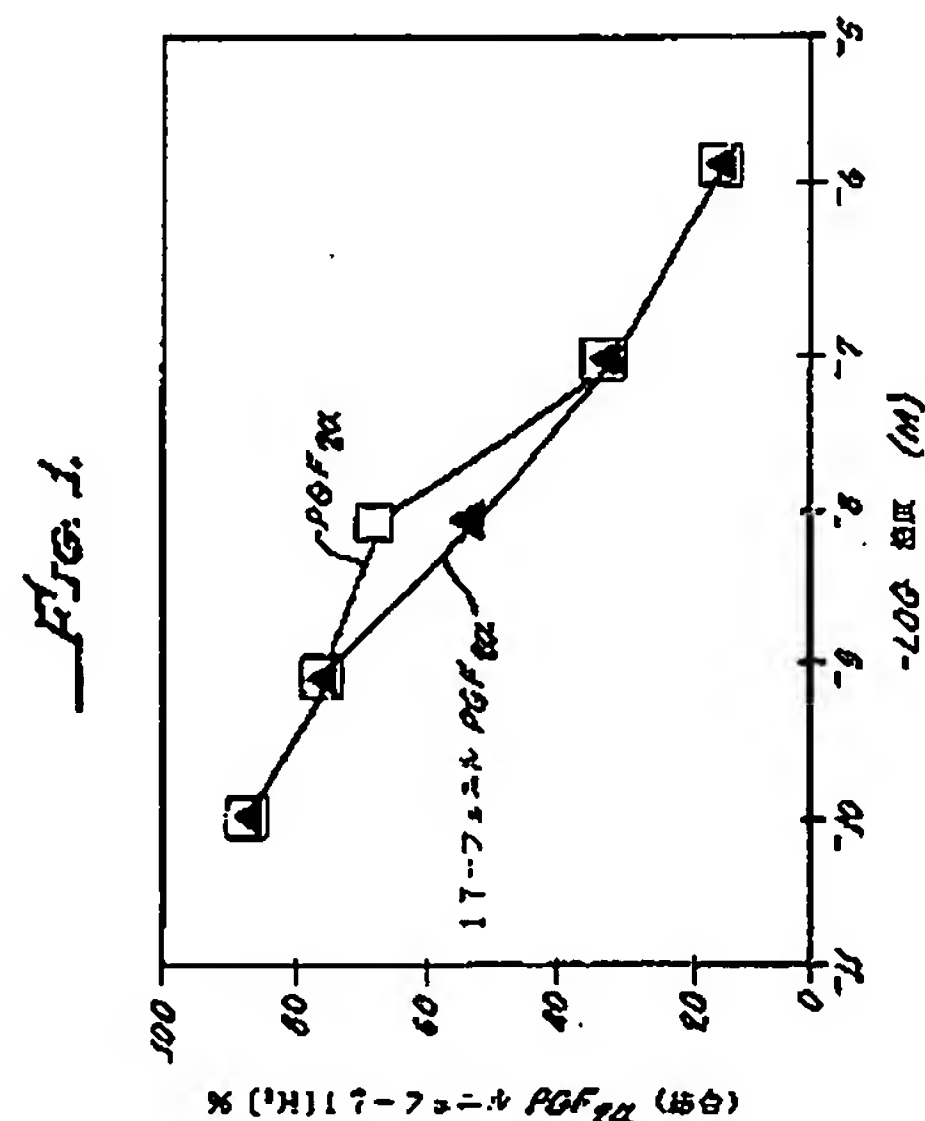
(71) 出願人 アラーガン、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国02713-9534カリフォルニア州
アーヴィン、ポスト・オフィス・ボックス19534、デュポン・ドライブ2525番
(72) 発明者 ウッドワード、デイヴィッド・エフ
アメリカ合衆国92630カリフォルニア州
エル・トロ、チューリップ・ストリート23152番
(72) 発明者 アンドルーズ、スティーヴン・ダブリュー
アメリカ合衆国02714カリフォルニア州
アーヴィン、セドロン・ストリート3931番
(74) 代理人 弁理士 青山 稔 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬としての非酸性シクロペンタンヘプタン酸、2-シクロアルキルまたはアリールアルキル誘導体

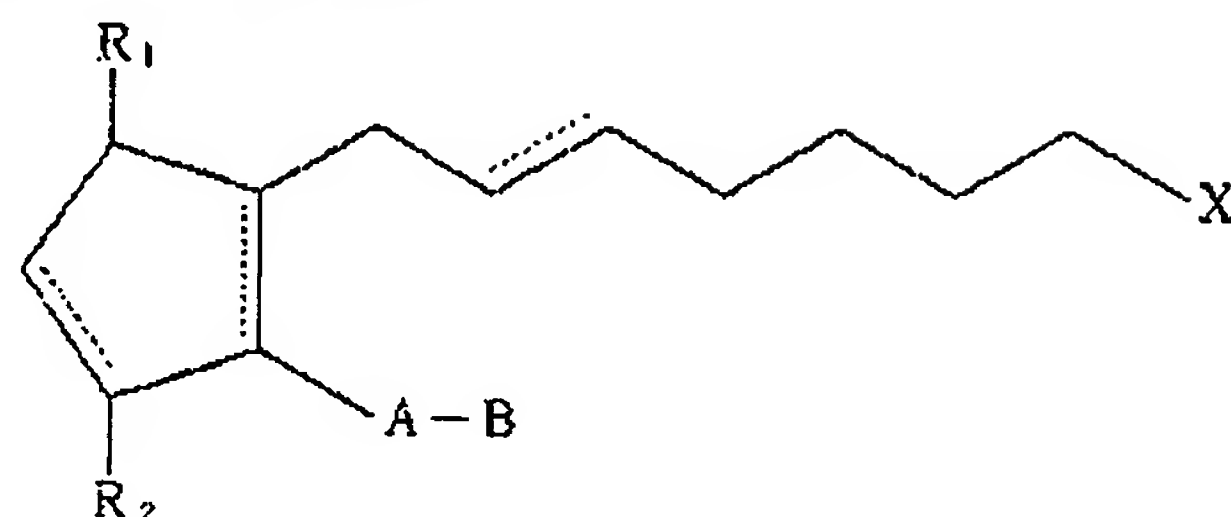
(57) 【要約】

本発明は、1位においてハロ、メチル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、アミド、アジド、オキシム、シアノ、チオール、エーテルまたはチオエーテル基で置換されたシクロペンタンヘプタン酸、2-シクロアルキルまたはアリールアルキル誘導体、例えば1-OHシクロペンタンヘプタン酸、2-(シクロアルキルまたはアリールアルキル)誘導体に関する。本発明のシクロペンタンヘプタン酸、2-(シクロアルキルまたはアリールアルキル)誘導体は有効な阻圧降下剤であり、線内障の処置に特に適当である。更に、本発明のシクロペンタンヘプタン酸、2-(シクロアルキルまたはアリールアルキル)誘導体は、全身性高血圧および肺疾患において広範に適用し得る平滑筋弛緩剤であり、胃腸疾患、生殖、受胎力、失禁、ショックなどに関して適用し得る平滑筋弛緩剤である。



【特許請求の範囲】

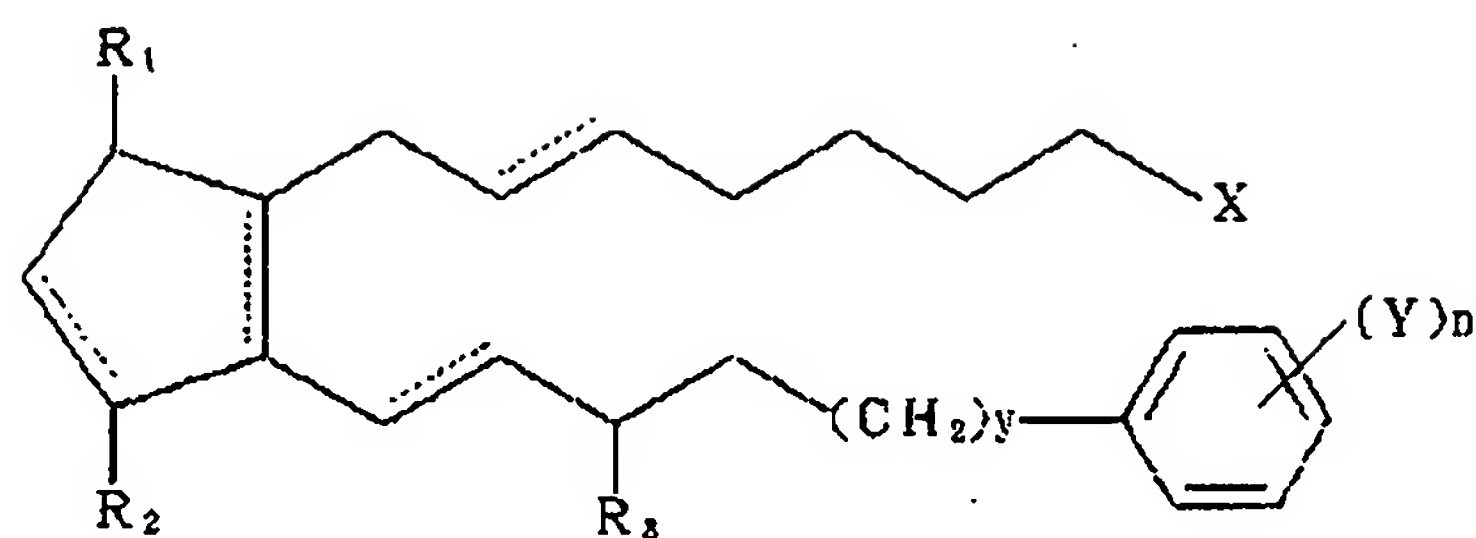
1. 高眼圧を処置する方法であって、式I：



〔式中、点線を付した結合は、一重結合、またはシスもしくはトランス配置であり得る二重結合を表し；Aは炭素原子数2～6のアルキレンまたはアルケニレン基であって、1個またはそれ以上のヒドロキシ、オキシ、アルキルオキシまたはアルキルカルボキシ基で置換されていてもよく；Bは炭素原子数3～7のシクロアルキル基であるか、またはヒドロカルビルアリールおよびヘテロアリール基（ヘテロ原子は窒素、酸素およびイオウ原子から成る群から選択する）から成る群から選択するアリール基であり；Xはハロ、ヒドリル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、アミド、アジド、オキシム、シアノ、チオール、アルコキシおよびチオエーテル基から成る群から選択する基であり；R₁およびR₂のうちの一方は＝O、－OHもしくは－O（CO）R₆で、他方は－OHもしくは－O（CO）R₆であるか、またはR₁は＝OでR₂はHであり；R₆は炭素原子数1～約20の飽和もしくは不飽和非環式炭化水素基、または－（CH₂）^mR₇であり；mは0～10であり、R₇は炭素原子数3～7のシクロアルキル基、またはヒドロカルビルアリールもしくはヘテロアリール（前記と同様）である。〕

で示される化合物または薬学的に許容し得るその塩の高眼圧処置有効量を眼に適用することを含んで成る方法。

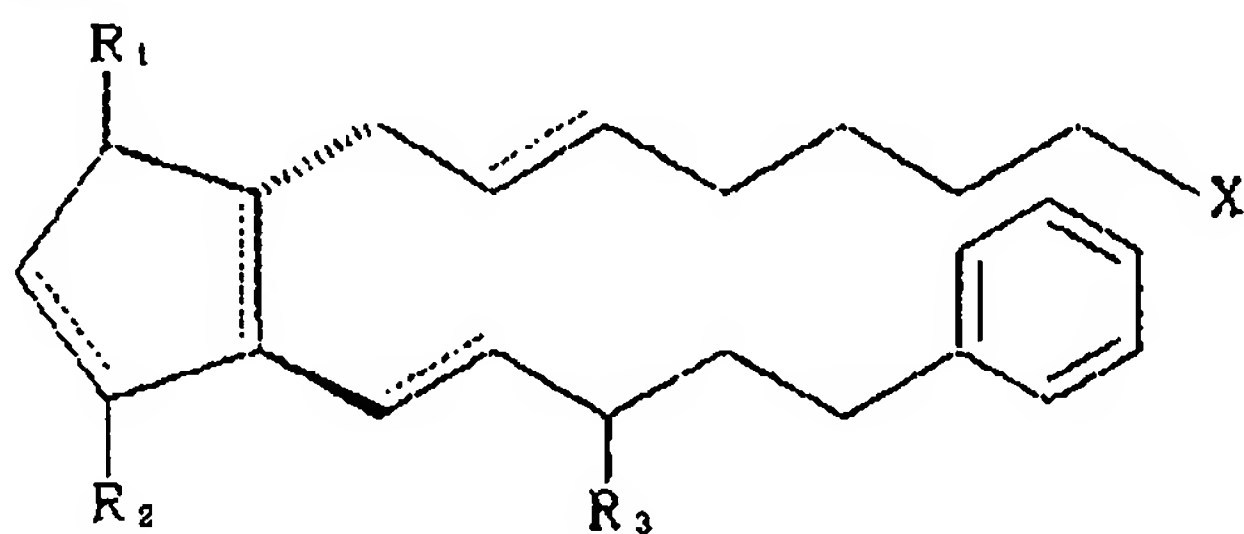
2. 化合物は、式II：



[式中、 y は0または1であり、 α または ω 鎖は不飽和であり得、 Y はハロ、ニトロ、アミノ、チオール、ヒドロキシ、アルキルオキシおよびアルキルカルボキシから成る群から選択する基であり、 n は0または1～3の整数であり、 R_3 は $=O$ 、 $-OH$ または $-O(CO)R_4$ である。]

で示される化合物である請求項1記載の方法。

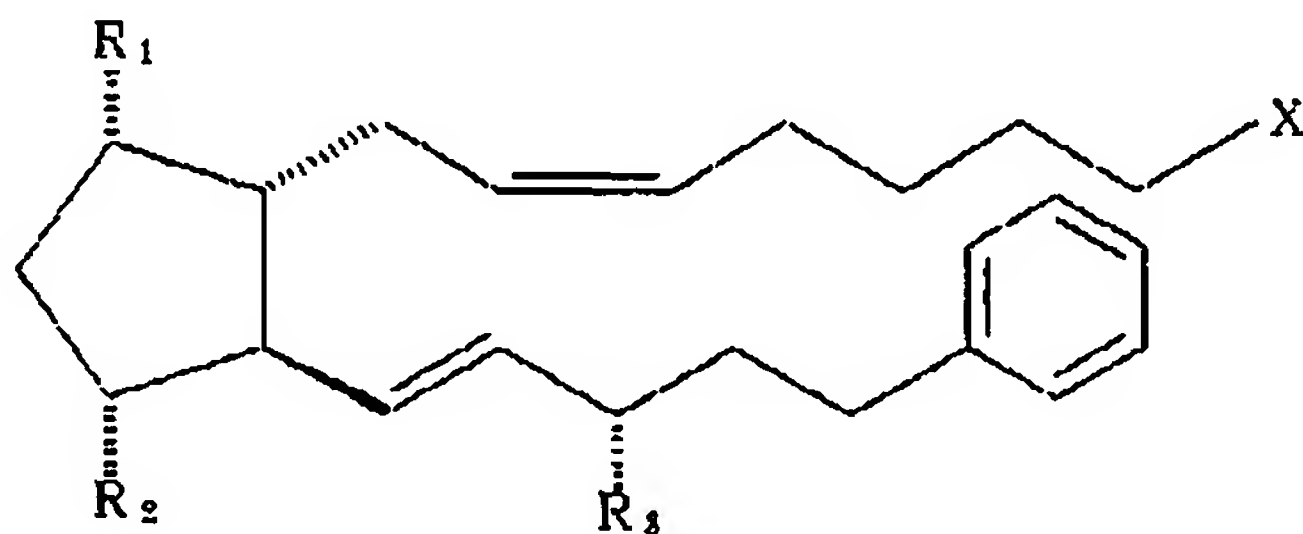
3. 化合物は、式III:



[式中、ハッチングした線は α 配置を、三角形に塗り潰した線は β 配置を表す。]

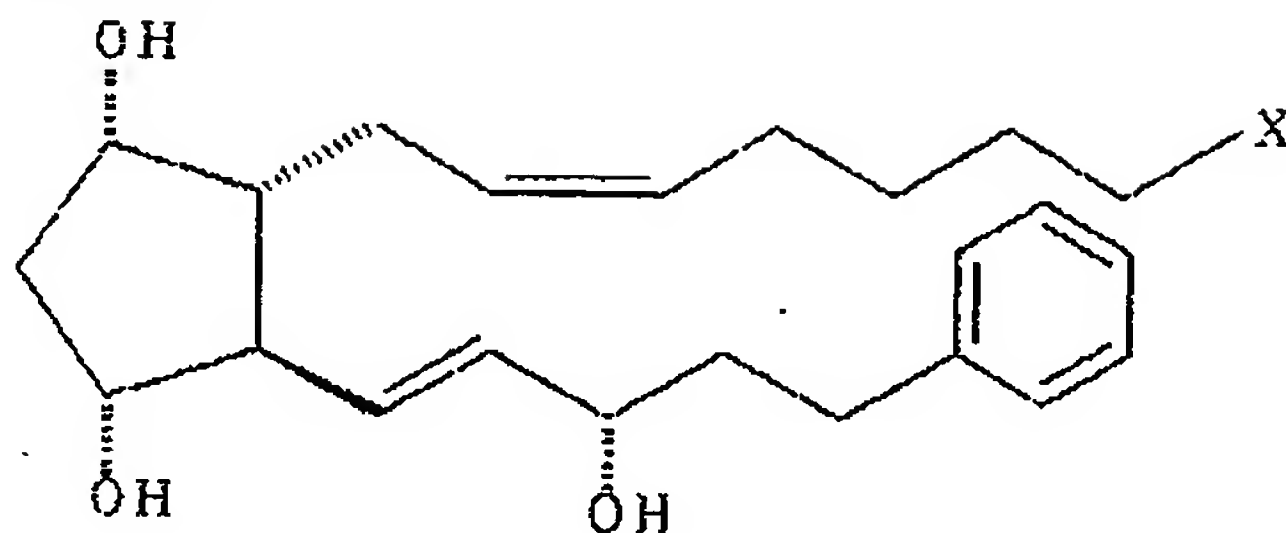
で示される化合物である請求項2記載の方法。

4. 化合物は、式IV:



で示される化合物である請求項3記載の方法。

5. 化合物は、式V:



で示される化合物並びにその9-および/または11-および/または15-エステルである請求項4記載の方法。

6. Xは、 $-CH_3$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OH$ 、 $-CO-N(R_4)$ (R_4)、 $-N(R_4)$ (R_4)、 $=N-OH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-SH$ 、 $-SR_5$ および $-OR_5$ (R_4 は水素または C_1-C_3 アルキルであり、 R_5 は C_1-C_3 アルキルである) から成る群から選択する請求項1記載の方法。

7. R_4 は水素である請求項6記載の方法。

8. 化合物は、

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5

α]

シクロペンタンヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN, N-ジメチルヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルメトキシド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルフロリド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルニトレート-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-テニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルヨウダイド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンアミン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンシアニド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンアジド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN-イソプロピルヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN-エチルヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN-メチルヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキ

シ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1
α, 2β, 3α, 5α]

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3-αヒドロキシ-4-m-
クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1α
, 2β, 3α, 5α]

シクロペンタンヘプテンアミド-5-シス-2-(3-αヒドロキシ-4-m-
クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1
α, 2β, 3α, 5α]

および

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3-αヒドロキシ-5-フェ
ニルペンチル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1α, 2β, 3α, 5α]

から成る群から選択する請求項6記載の方法。

9. Xは、ヒドロキシル、アミノおよびアミド基から成る群から選択する請求
項7記載の方法。

10. 化合物は、

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3-αヒドロキシ-5-フェ
ニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1α, 2β, 3
α, 5α]

シクロペンタンヘプテンアミド-5-シス-2-(3-αヒドロキシ-5-フ
エ

ニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1α, 2β, 3
α, 5α]

シクロペンタンヘプテンアミン-5-シス-2-(3-αヒドロキシ-5-フ
エニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1α, 2β,
3α, 5α]

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3-αヒドロキシ-4-m-
クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1α
, 2β, 3α, 5α]

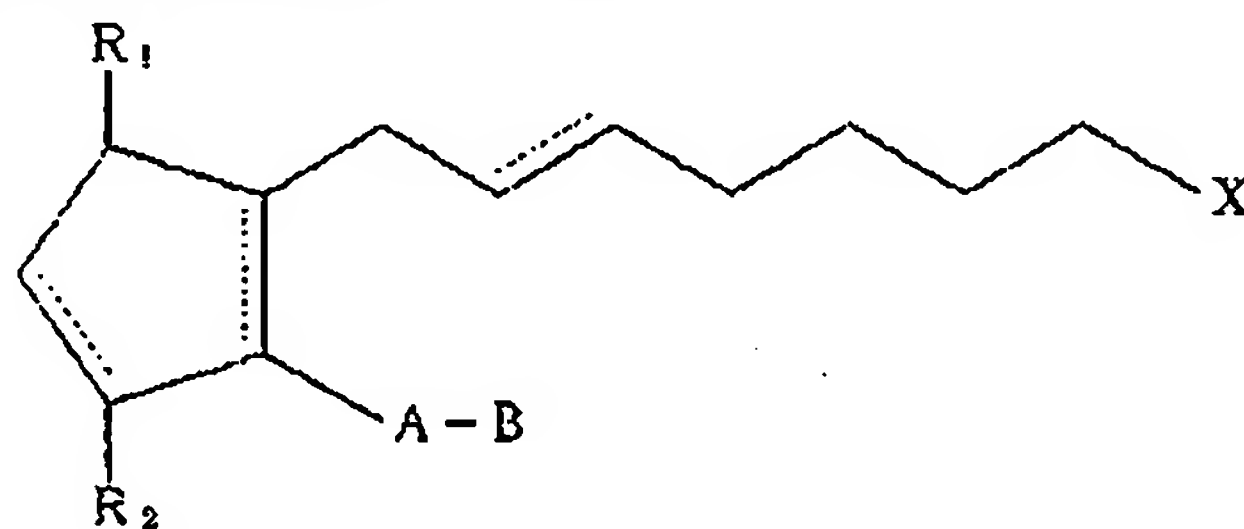
シクロペンタンヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m
-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1
 α , 2 β , 3 α , 5 α]

および

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェ
ニルペンチル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

から成る群から選択する請求項8記載の方法。

11. ヒトの心血管、肺-呼吸器、胃腸、生殖器およびアレルギー疾患並びに
ショックを処置する方法であって、式I:



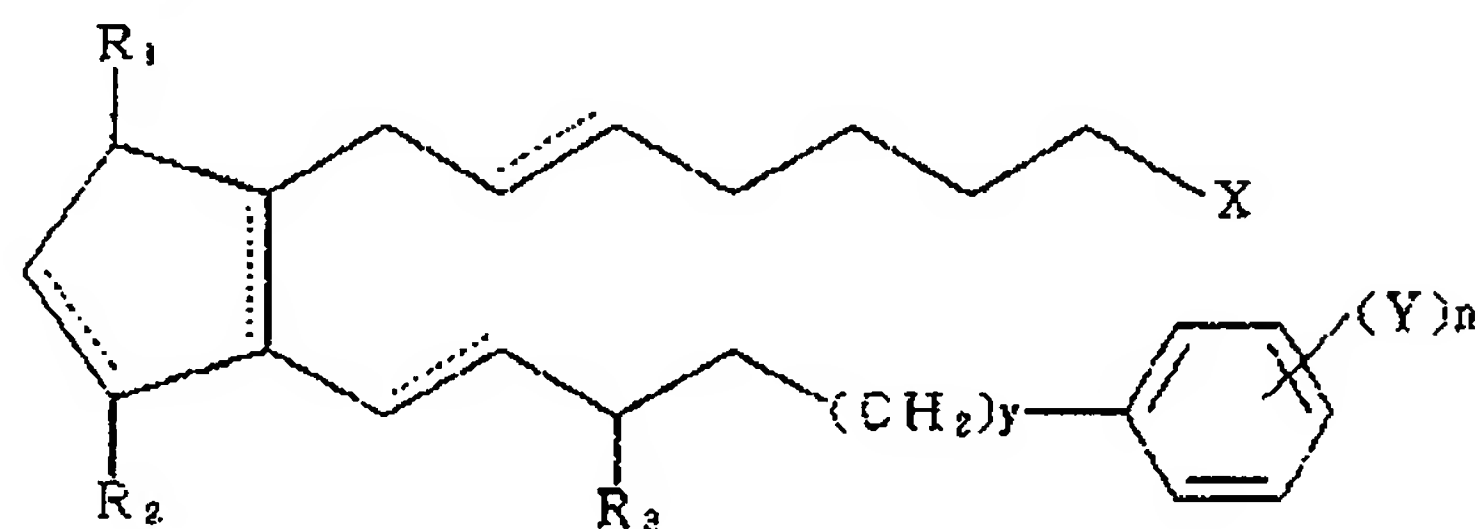
[式中、点線を付した結合は、一重結合、またはシスもしくはトランス配置であ
り得る二重結合を表し: Aは炭素原子数2~6のアルキレンまたはアルケニレン
基であって、1個またはそれ以上のヒドロキシ、オキシ、アルキルオキシまたは

アルキルカルボキシ基で置換されていてもよく; Bは炭素原子数3~7のシクロ
アルキル基であるか、またはヒドロカルビルアリールおよびヘテロアリール基(
ヘテロ原子は窒素、酸素およびイオウ原子から成る群から選択する)から成る群
から選択するアリール基であり: Xはハロ、ヒドリル、ヒドロキシル、ニトロ、
アミノ、アミド、アジド、オキシム、シアノ、チオール、アルコキシおよびチオ
エーテル基から成る群から選択する基であり: R₁およびR₂のうちの一方は=O
、-OHもしくは-O(CO)R₆で、他方は-OHもしくは-O(CO)R₆で
あるか、またはR₁は=OでR₂はHであり: R₆は炭素原子数1~約20の飽和
もしくは不飽和非環式炭化水素基、または-(CH₂)_mR₇であり: mは0~1
0であり、R₇は炭素原子数3~7のシクロアルキル基、またはヒドロカルビル

アリールもしくはヘテロアリール（前記と同様）である。]

で示される化合物または薬学的に許容し得るその塩の有効量を患者に投与することを含んで成る方法。

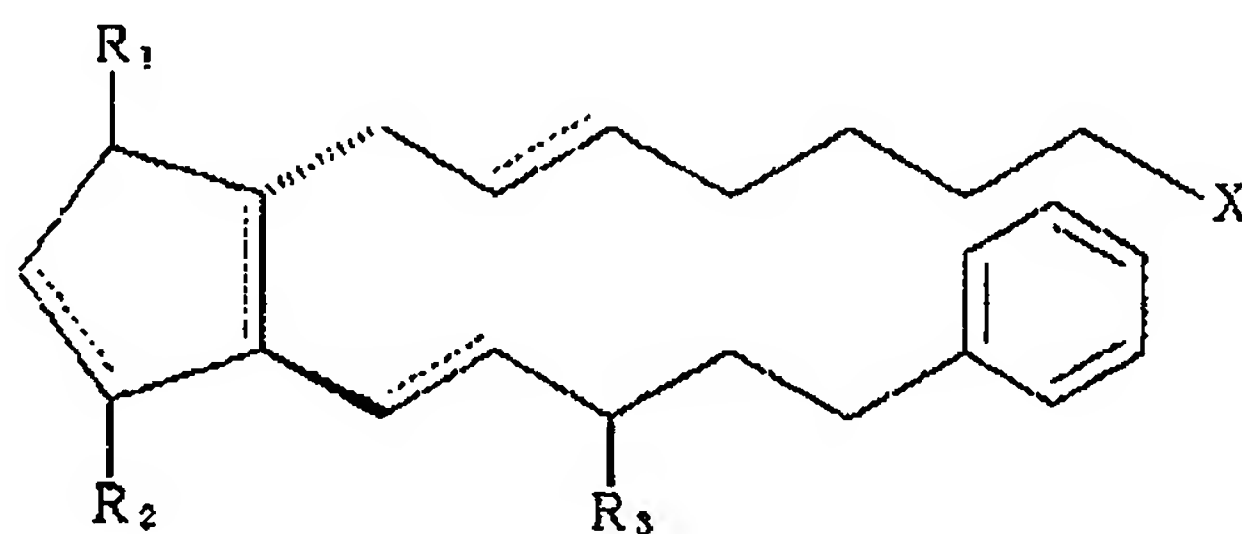
12. 化合物は、式II:



[式中、yは0または1であり、 α または ω 鎖は不飽和であり得、Yはハロ、ニトロ、アミノ、チオール、ヒドロキシ、アルキルオキシおよびアルキルカルボキシから成る群から選択する基であり、nは0または1~3の整数であり、R₃は=O、-OHまたは-O(CO)R₆である。]

で示される化合物である請求項1記載の方法。

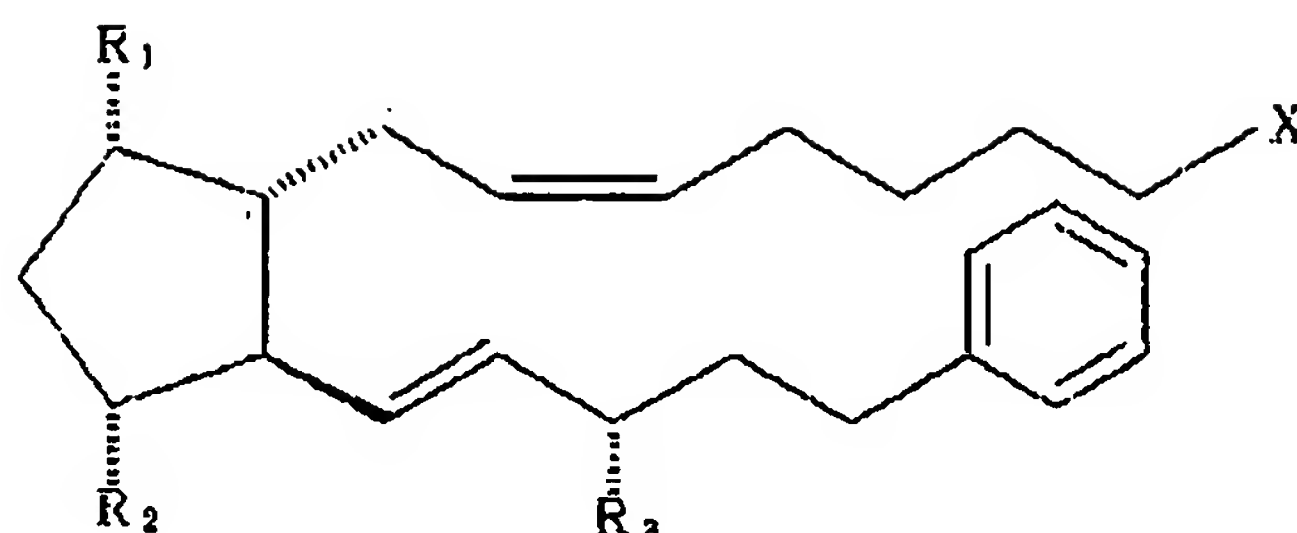
13. 化合物は、式III:



[式中、ハッチングした線は α 配置を、三角形に塗り潰した線は β 配置を表す。]

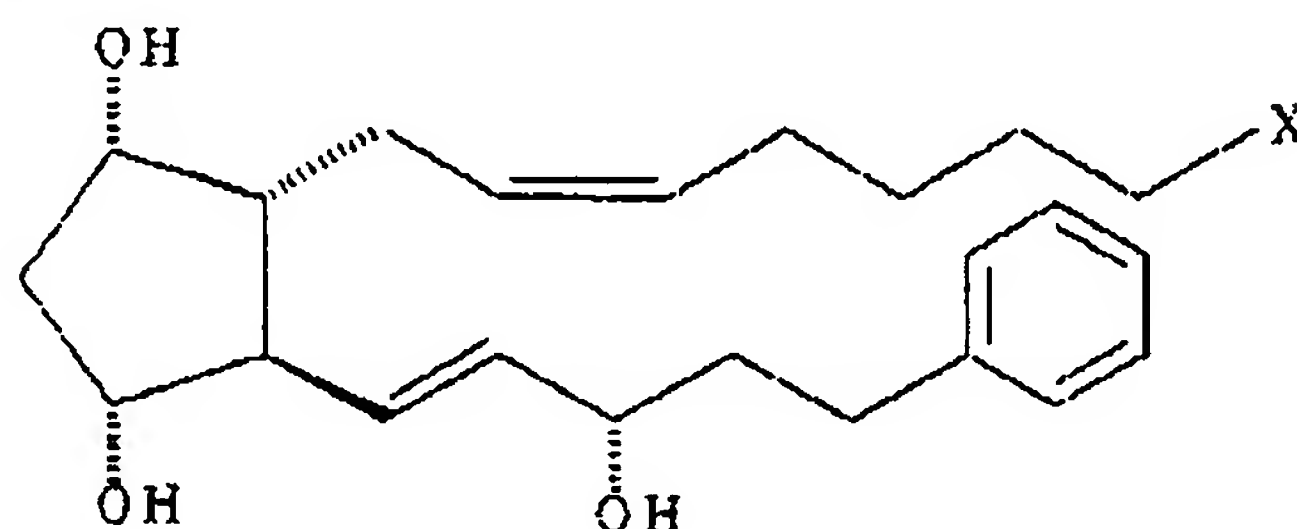
で示される化合物である請求項12記載の方法。

14. 化合物は、式IV:



で示される化合物である請求項13記載の方法。

15. 化合物は、式V:



で示される化合物並びにその9-および/または11-および/または15-エステルである請求項14記載の方法。

16. X は、 $-CH_3$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OH$ 、 $-CO-N(R_4)(R_4)$ 、 $-N(R_4)(R_4)$ 、 $=N-OH$ 、 $-C=N$ 、 $-SH$ 、 $-SR$ 、および $-OR$ (R_4 は水素または C_1-C_3 アルキルであり、 R は C_1-C_3 アルキルである) から成る群から選択する請求項11記載の方法。

17. R_4 は水素である請求項16記載の方法。

18. 化合物は、

シクロペンタンヘブテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN,N-ジメチルヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒ

ドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ
 , [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルメトキシド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルフロリド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルニトレート-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルヨウダイド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β ,

3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンアミン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンシアニド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンアジド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] シクロペンタンN-イソプロピルヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロ

キシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN-エチルヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN-メチルヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

および

シクロペンタンヘブテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

から成る群から選択する請求項6記載の方法。

19. Xは、ヒドロキシル、アミノおよびアミド基から成る群から選択する請求項17記載の方法。

20. 化合物は、

シクロペンタンヘブテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテンアミン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β ,

3 α , 5 α]

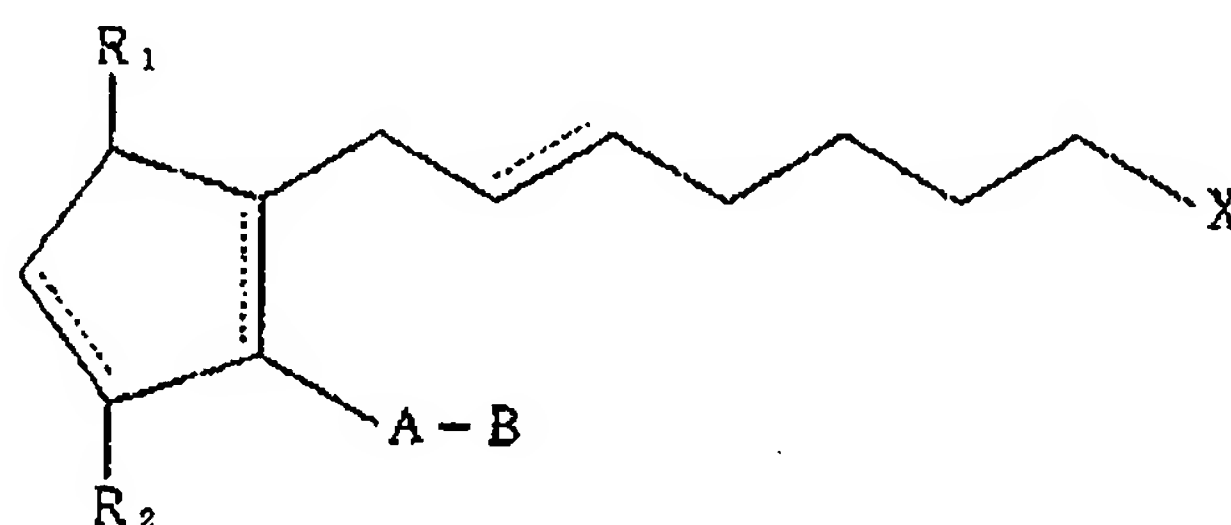
シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

および

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] から成る群から選択する請求項18記載の方法。

21. 高眼圧を処置するための薬剤組成物であって、式I:

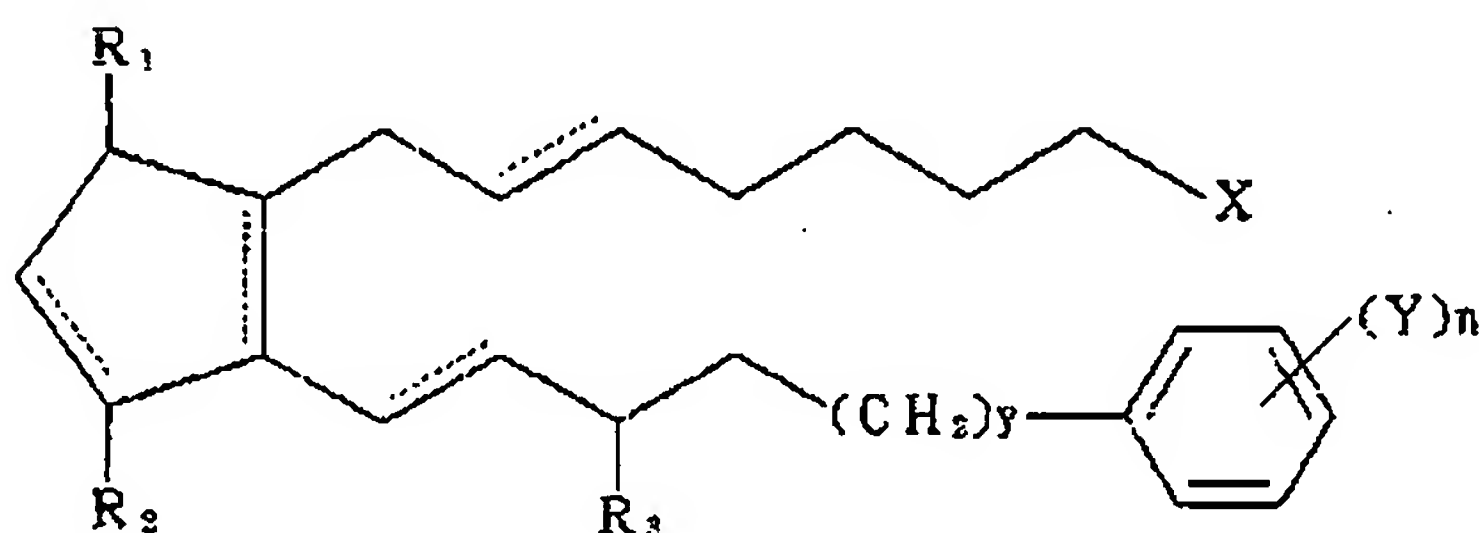


[式中、点線を付した結合は、一重結合、またはシスもしくはトランス配置であり得る二重結合を表し：Aは炭素原子数2～6のアルキレンまたはアルケニレン基であって、1個またはそれ以上のヒドロキシ、オキシ、アルキルオキシまたはアルキルカルボキシ基で置換されていてもよく；Bは炭素原子数3～7のシクロアルキル基であるか、またはヒドロカルビルアリールおよびヘテロアリール基（ヘテロ原子は窒素、酸素およびイオウ原子から成る群から選択する）から成る群から選択するアリール基であり：Xはハロ、ヒドリル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、アミド、アジド、オキシム、シアノ、チオール、アルコキシおよびチオエーテル基から成る群から選択する基であり：R₁およびR₂のうちの一方は=O、-OHもしくは-O(CO)R₃で、他方は-OHもしくは-O(CO)R₃]

であるか、または R_1 は $=O$ で R_2 は H であり： R_6 は炭素原子数1～約20の飽和もしくは不飽和非環式炭化水素基、または $-(CH_2)_m R_7$ であり： m は0～10であり、 R_7 は炭素原子数3～7のシクロアルキル基、またはヒドロカルビルアリールもしくはヘテロアリール（前記と同様）である。]

で示される化合物または薬学的に許容し得るその塩の処置有効量を、眼科学的に許容し得る賦形剤と共に含有する組成物。

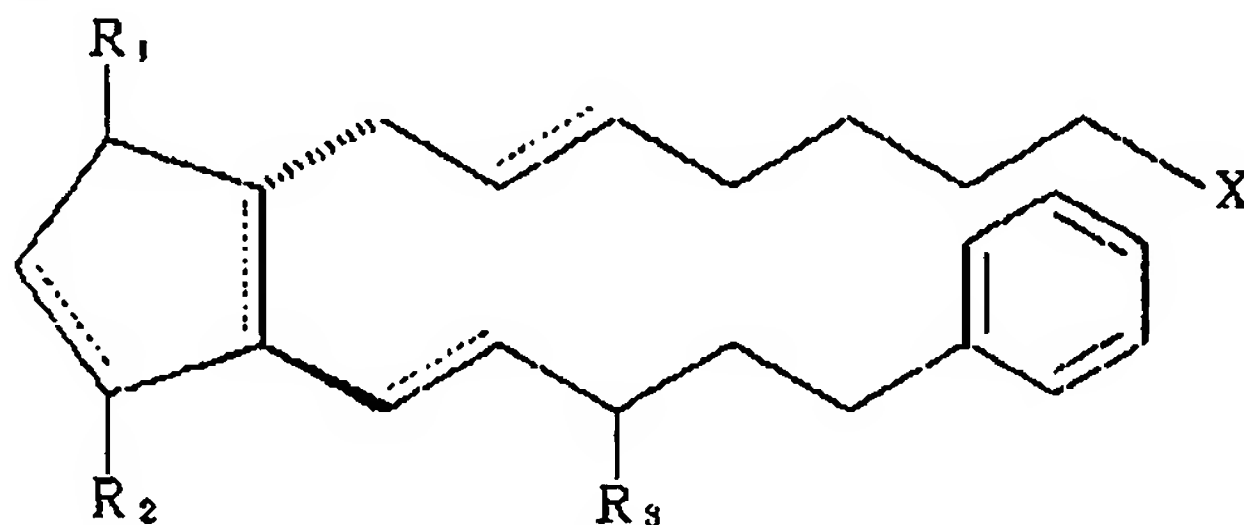
22. 化合物は、式I I：



[式中、 y は0または1であり、 α または ω 鎖は不飽和であり得、 Y はハロ、ニトロ、アミノ、チオール、ヒドロキシ、アルキルオキシおよびアルキルカルボキシから成る群から選択する基であり、 n は0または1～3の整数であり、 R_3 は $=O$ 、 $-OH$ または $-O(CO)R_6$ である。]

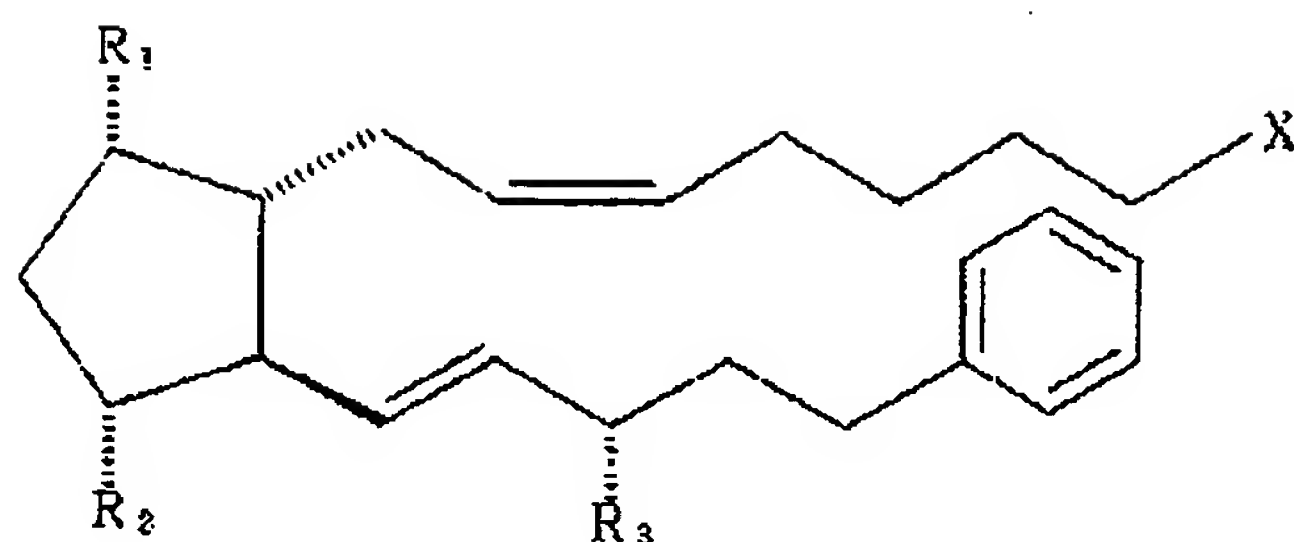
で示される化合物である請求項21記載の組成物。

23. 化合物は、式I I I：



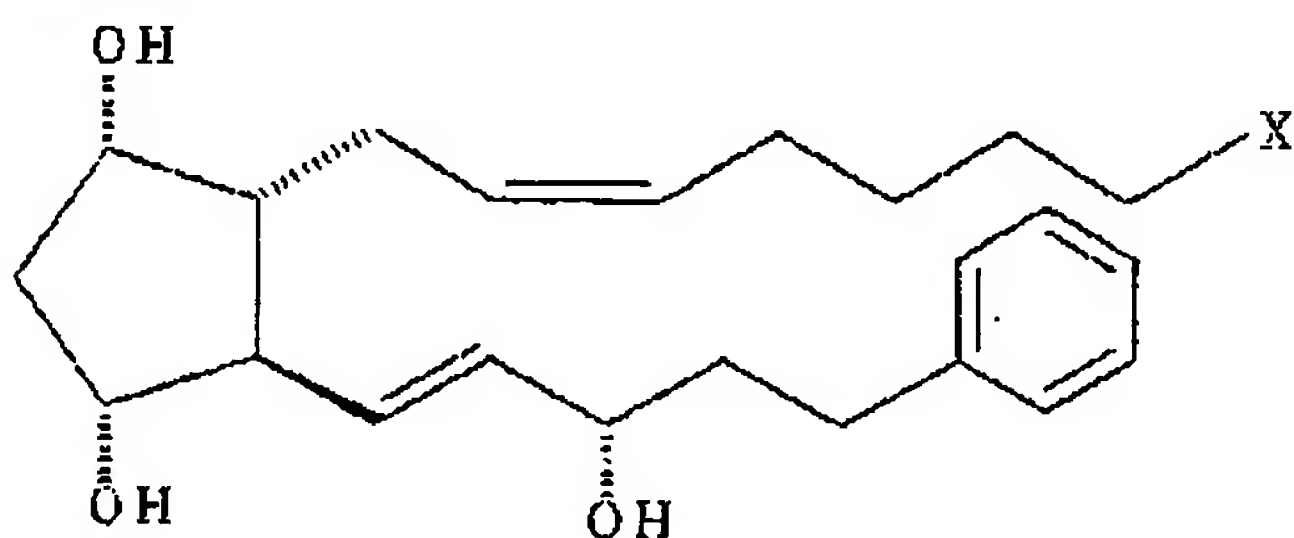
[式中、ハッチングした線は α 配置を、三角形に塗り潰した線は β 配置を表す。]
]で示される化合物である請求項22記載の組成物。

24. 化合物は、式I V：



で示される化合物である請求項23記載の組成物。

25. 化合物は、式V:



で示される化合物並びにその9-および/または11-および/または15-エステルである請求項24記載の組成物。

26. X は、 $-CH_3$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OH$ 、 $-C$
 $O-N(R_4)(R_4)$ 、 $-N(R_4)(R_4)$ 、 $=N-OH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-SH$ 、
 $-SR_5$ および $-OR_5$ (R_4 は水素または C_1-C_3 アルキルであり、 R_5 は C_1-C_3 アルキルである) から成る群から選択する請求項21記載の組成物。

27. R_4 は水素である請求項26記載の組成物。

28. 化合物は、

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5

α]

シクロペンタンヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β ,

3 α , 5 α]

シクロペンタンN, N-ジメチルヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテニルメトキシド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテニルフロリド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテニルニトレート-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテニルヨウダイド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテンアミン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテンシアニド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテンアジド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN-イソプロピルヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN-エチルヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN-メチルヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

および

シクロペンタンヘブテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

から成る群から選択する請求項26記載の組成物。

29. Xは、ヒドロキシル、アミノおよびアミド基から成る群から選択する請求項27記載の組成物。

30. 化合物は、

シクロペンタンヘブテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3

$\alpha, 5\alpha]$

シクロペンタンヘプテンアミン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, $[1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]$

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-*m*-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, $[1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]$

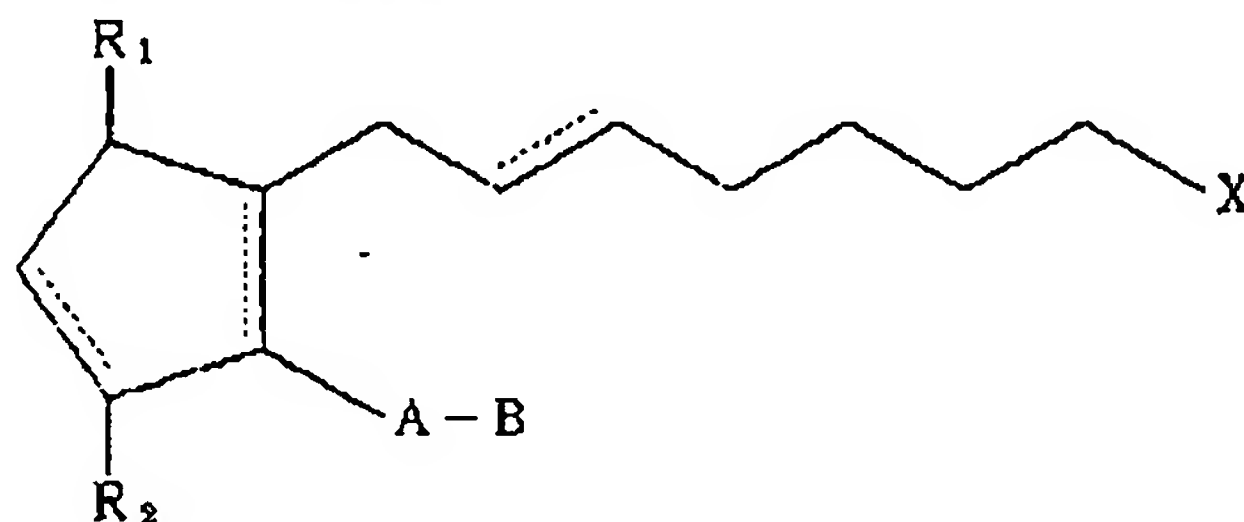
シクロペンタンヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-*m*-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, $[1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]$

および

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)-3, 5-ジヒドロキシ, $[1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]$

から成る群から選択する請求項28記載の組成物。

31. 眼科学的に許容し得る賦形剤と組み合わせた、式I:



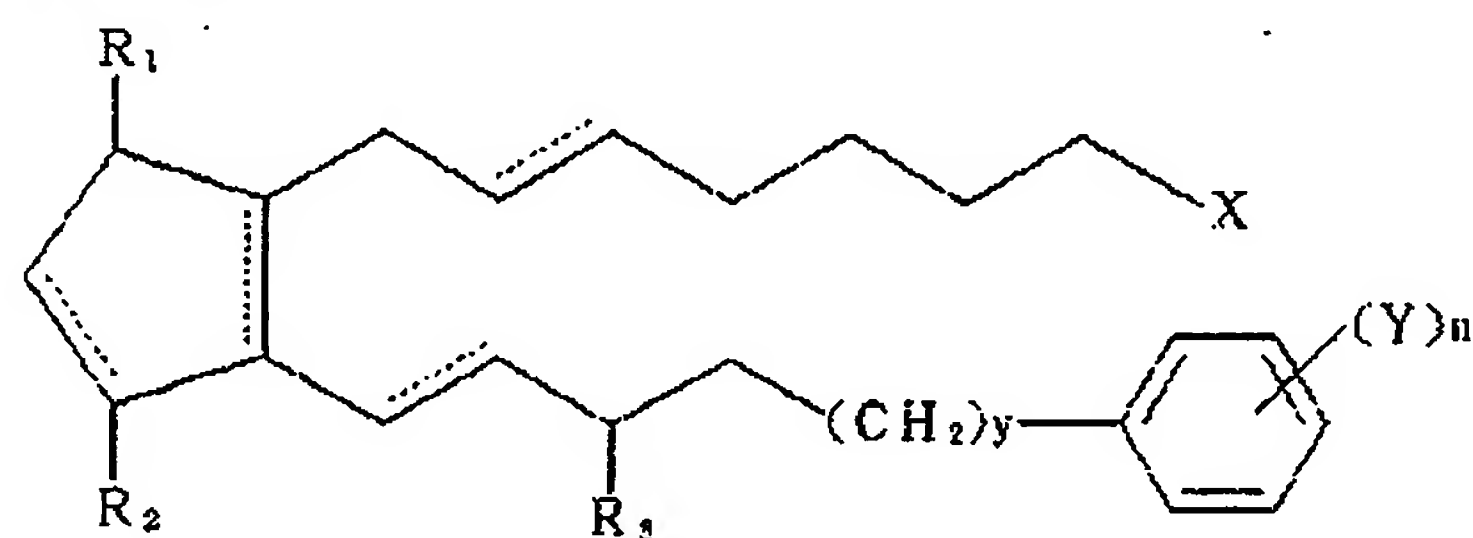
[式中、点線を付した結合は、一重結合、またはシスもしくはトランス配置であり得る二重結合を表し：Aは炭素原子数2～6のアルキレンまたはアルケニレン基であって、1個またはそれ以上のヒドロキシ、オキソ、アルキルオキシまたはアルキルカルボキシ基で置換されていてもよく；Bは炭素原子数3～7のシクロ

アルキル基であるか、またはヒドロカルビルアリールおよびヘテロアリール基（ヘテロ原子は窒素、酸素およびイオウ原子から成る群から選択する）から成る群から選択するアリール基であり：Xはハロ、ヒドリル、ヒドロキシル、ニトロ、

アミノ、アミド、アジド、オキシム、シアノ、チオール、アルコキシおよびチオエーテル基から成る群から選択する基であり： R_1 および R_2 のうち的一方は $=O$ 、 $-OH$ もしくは $-O(CO)R_6$ で、他方は $-OH$ もしくは $-O(CO)R_6$ であるか、または R_1 は $=O$ で R_2 は H であり： R_6 は炭素原子数 1 ~ 約 20 の飽和もしくは不飽和非環式炭化水素基、または $-(CH_2)^m R_7$ であり： m は 0 ~ 10 であり、 R_7 は炭素原子数 3 ~ 7 のシクロアルキル基、またはヒドロカルビルアリールもしくはヘテロアリール（前記と同様）である。]

で示される化合物から成る群から選択する化合物、または薬学的に許容し得るその塩。

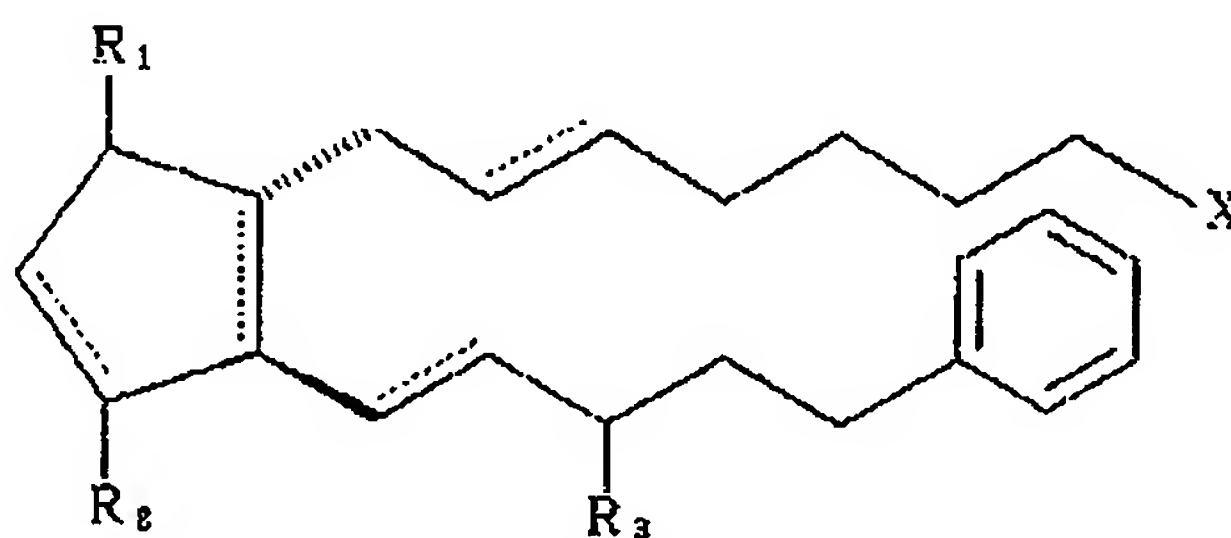
3 2. 化合物は、式II：



[式中、 y は 0 または 1 であり、 α または ω 鎖は不飽和であり得、 Y はハロ、ニトロ、アミノ、チオール、ヒドロキシ、アルキルオキシおよびアルキルカルボキシから成る群から選択する基であり、 n は 0 または 1 ~ 3 の整数であり、 R_3 は $=O$ 、 $-OH$ または $-O(CO)R_6$ である。]

で示される化合物である請求項 3 1 記載の化合物。

3 3. 化合物は、式III：

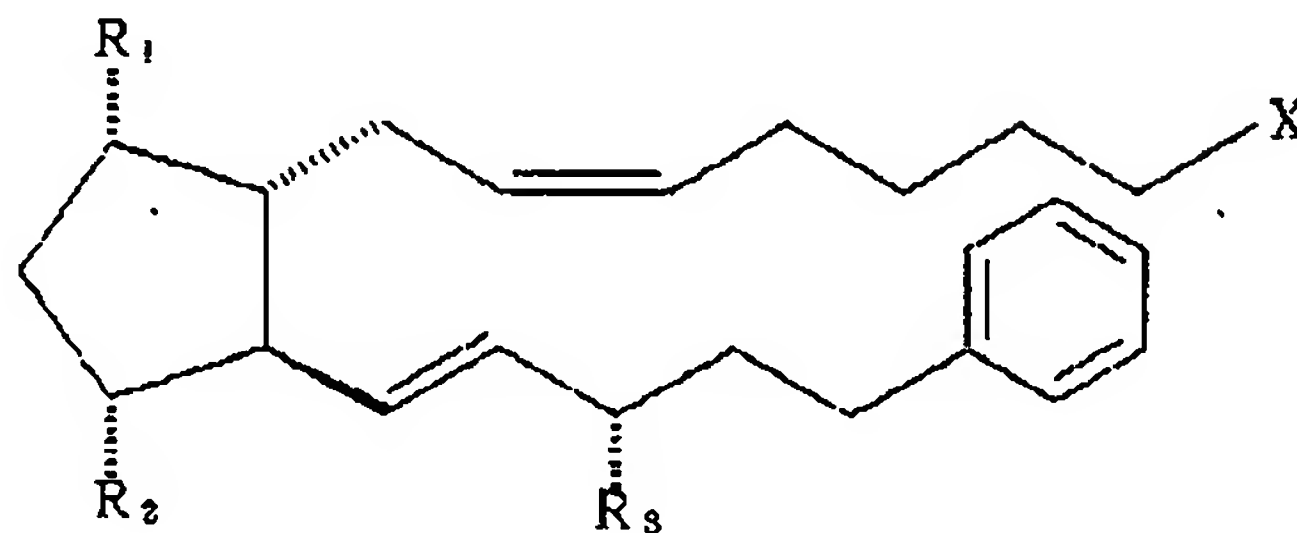


[式中、ハッチングした線は α 配置を、三角形に塗り潰した線は β 配置を表す。

]

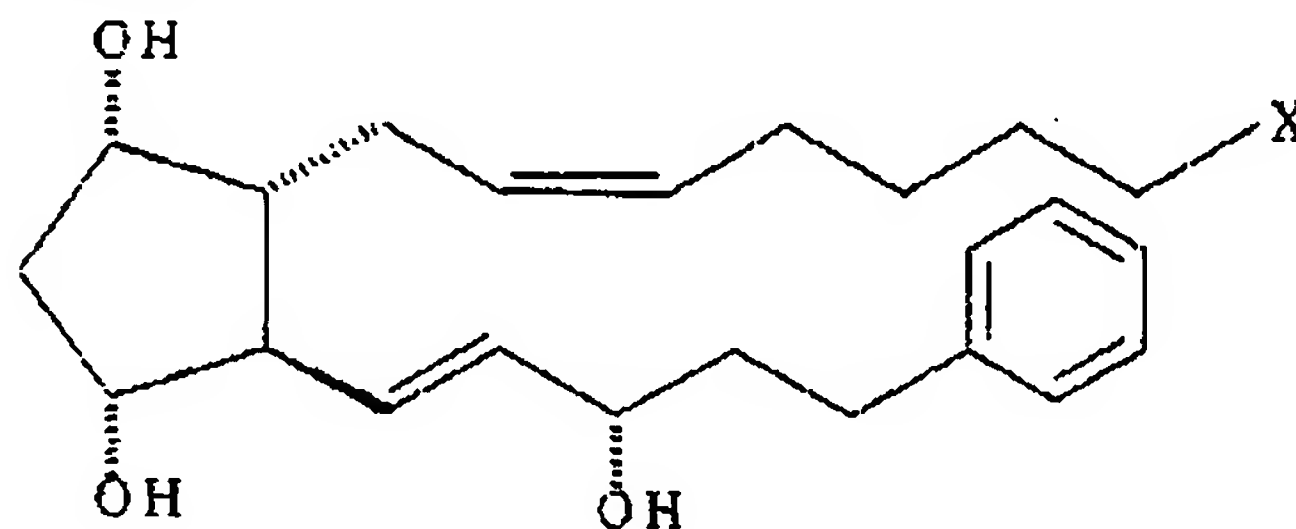
で示される化合物である請求項32記載の化合物。

34. 化合物は、式IV:



で示される化合物である請求項33記載の化合物。

35. 化合物は、式V:



で示される化合物並びにその9-および/または11-および/または15-エステルである請求項34記載の組成物。

36. Xは、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_4)$ 、 $=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}$ 、および $-\text{OR}$ (R_4 は水素または C_1-C_3 アルキルであり、 R は C_1-C_3 アルキルである) から成る群から選択する請求項31記載の化合物。

37. R_4 は水素である請求項36記載の化合物。

38. 化合物は、

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN, N-ジメチルヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルメトキシド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルフロリド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルニトレート-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテニルヨウダイド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β ,

3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンアミン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンシアニド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンアジド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] シクロペンタンN-イソプロピルヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN-エチルヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンN-メチルヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

および

シクロペンタンヘブテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

から成る群から選択する請求項36記載の化合物。

39. Xは、ヒドロキシル、アミノおよびアミド基から成る群から選択する請求項38記載の化合物。

40. 化合物は、

シクロペンタンヘブテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘブテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フ

フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンアミン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

シクロペンタンヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

および

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

から成る群から選択する請求項38記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

医薬としての非酸性シクロペンタンヘプタン酸、2-シクロアルキルまたはアリールアルキル誘導体

発明の分野

本発明は、1位においてハロ、ヒドリル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、アミド、アジド、オキシム、シアノ、チオール、エーテルまたはチオエーテル基で置換されたシクロペンタンヘプタン酸、2-シクロアルキルまたはアリールアルキル誘導体、例えば1-OHシクロペンタンヘプタン酸、2-(シクロアルキルまたはアリールアルキル)誘導体に関する。本発明のシクロペンタンヘプタン酸、2-(シクロアルキルまたはアリールアルキル)誘導体は有効な眼圧降下剤であり、緑内障の処置に特に適当である。更に、本発明のシクロペンタンヘプタン酸、2-(シクロアルキルまたはアリールアルキル)誘導体は、全身性高血圧および肺疾患において広範に適用し得る平滑筋弛緩剤であり、胃腸疾患、生殖、受胎力、失禁、ショックなどに関して適用し得る平滑筋弛緩剤である。

発明の背景

眼圧降下剤は、多様な高眼圧症状、例えば術後およびレーザートラベクトミー後の高眼圧や、緑内障の処置において、並びに術前の補助薬として有用である。

緑内障は、眼圧の上昇により特徴付けられる眼疾患である。緑内障は、その病因により、原発性または続発性として分類されている。例えば、成人の原発性緑内障（先天性緑内障）は、開放隅角緑内障であるか、または急性もしくは慢性の閉塞隅角緑内障であり得る。続発性緑内障は、ブドウ膜炎、眼内腫瘍または拡大した白内障のような既存の眼疾患から生じる。

原発性緑内障の原因は、未だ解明されていない。その眼圧上昇は、房水流出遮断による。慢性開放隅角緑内障においては、前房およびその解剖学的構造は正常に見えるが、房水の排出は妨げられる。急性または慢性の閉塞隅角緑内障においては、前房が浅く、透過角が狭く、虹彩がシュレム管の入口の小柱網を閉塞し得る。瞳孔の拡張により、虹彩根部が隅角に対して前方に押され、および瞳孔ブ

ロックを起こして、病状を急進し得る。前房隅角の狭い眼は、種々の重篤度の急性閉塞隅角緑内障に患る素因を有する。

続発性緑内障は、後房から前房、次いでシュレム管への房水の流れのいかなる妨害によっても起こる。前房の炎症性疾患は、膨隆虹彩における完全な虹彩後癒着を起こすことにより房水排出を妨げ得、排液路を滲出物で閉塞し得る。他の通常の原因は、眼内腫瘍、拡大した白内障、網膜中心静脈閉塞、眼の外傷、手術操作および眼内出血である。

すべての種類を考慮すると、緑内障は、40歳を超えるすべての人の約2%に起こり、視力が急速に損われるまで何年間も無症候性であり得る。手術が指示されない場合、局所用 β -アドレナリン受容体拮抗剤が、従来、緑内障処置薬物として選択されている。

プロスタグランジンはかつて、有効な眼圧上昇剤であると見なされていた：しかし、過去20年間に蓄積された証拠によると、いくつかのプロスタグランジンは非常に有効な眼圧降下剤であり、緑内障の長期処置に好適であることがわかった。[例えば、スター、エム・एस (Starr, M. S.)、エクスペリメンタル・アイ・リサーチ (Exp. Eye Res.)、1971、11、170~177頁；ビト、エル・ゼット (Bito, L. Z.)、バイオロジカル・プロテクション・ウィズ・プロスタグランジンズ (Biological Protection with Prostaglandins)、コーヘン、エム・エム (Cohen, M. M.) 編、ボカ・レイトン (Boca Raton)、フロリダ、CRCプレス社 (CRC Press Inc.)、1985、231~252頁；並びにビト、エル・ゼット、アプライド・ファーマコロジー・イン・ザ・メディカル・トリートメント・オブ・グラウコマズ (Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas)、ドランス、エス・エム (Drance, S. M.) およびニューフェルド、エイ・エイチ (Neufeld, A. H.) 編、ニューヨーク、グルーン・アンド・ストラットン (Grune & Stratton)、1984、477~505頁参照。] そのようなプロスタグランジンは、 PGF_2 、 PGF_1 、 PGE_2 、およびそれらの脂溶性エステル (例えば、1-イソプロピルエステルのような C_1 - C_5 アルキルエステル) を包含する。

米国特許第4599353号において、ある種のプロスタグランジン、とりわけPGE₂およびPGF₂。並びに後者のC₁-C₃アルキルエステルが眼圧降下活性を有することが報告され、緑内障処置に使用することが提案された。

プロスタグランジンによる眼圧降下の詳しいメカニズムは未だわかっていないが、最近の実験結果により、ブドウ膜強膜流出の増加によるものであることが示された[ニルソン (Nilsson) ら、インベスティゲイティブ・オブサルモロジー・アンド・ビジュアル・サイエンス (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.) 28 (補遺)、284 (1987)]。

PGF₂のイソプロピルエステルは、親化合物よりもはるかに大きい降圧活性を有することがわかっている。これは、角膜透過性がより高いことによると考えられる。1987年にこの化合物は、「かつて報告されたうちで最も強力な眼圧降下剤」として文献に記載された[例えば、ビト、エル・ゼット、アーカイブズ・オブ・オブサルモロジー (Arch. Ophthalmol.)、105、1036 (1987)、およびシーボルド (Siebold) ら、プロドラッグ (Prodrug) 5、3 (1989) 参照]。

プロスタグランジンは顕著な眼内副作用を持たないと考えられるが、眼表面(結膜)充血および異物感、ヒトの眼に対するそのような化合物(とりわけPGF₂、およびそのプロドラッグ、例えば1-イソプロピルエステル)の局所適用に伴って起こる。高眼圧を伴う症状(例えば緑内障)の処置におけるプロスタグランジンの臨床的使用可能性は、上記のような副作用の故に非常に制限されている。

欧州特許出願第0364417号においては、ある種のフェニルおよびフェノキシモノ、トリおよびテトラノールプロスタグランジンが、緑内障または高眼圧の処置に有用であると開示されている。

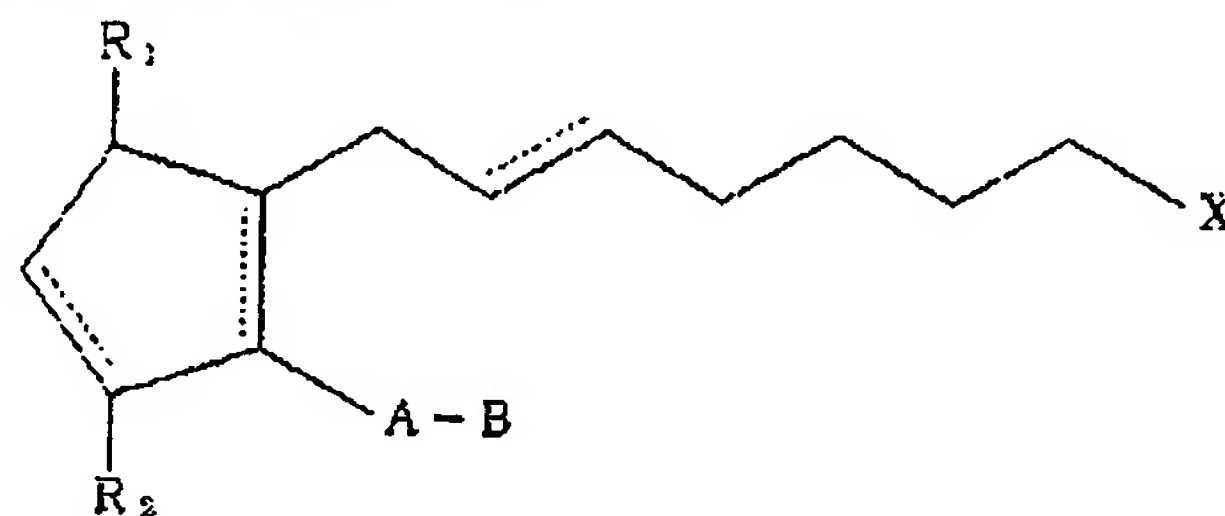
アラーガン社 (Allergan, Inc.) に譲渡された一連の同時係属米国特許出願において、眼圧降下活性が高く、副作用は無い、または実質的に副作用の無いプロスタグランジンエステルが開示されている。同時係属米国特許出願第386835号(1989年7月27日出願)は、ある種の11-アシル-プロスタグランジン、例えば11-ピバロイル、11-アセチル、11-イソブチリル、11

バレリル、および11-イソバレリルPGF₂。に関する。同時係属米国特許出願第357394号(1989年5月25日出願)には、眼圧降下作用を有する15-アシルプロスタグランジンが開示されている。同様に、プロスタグランジンの11, 15-, 9, 15-および9, 11-ジエステル、例えば11, 15-ジビバロイルPGF₂。も、眼圧降下活性を有することが知られている。同時係属米国特許出願第385645号(1990年7月27日出願、米国特許第4494274号に対応)；第584370号(米国特許出願第386312号の継続出願)；第585284号(米国特許第5034413号に対応、米国特許出願第386834号の継続出願)(親出願は1989年7月27日出願)参照。上記特許出願の開示を、特に引用により本発明の一部とする。

発明の要旨

ある種のシクロペンタンヘプタン酸、2-シクロアルキルまたはアリールアルキル誘導体であって、カルボン酸基を非酸性置換基に置き換えたものは、平滑筋に顕著に作用し、有効な眼圧降下剤であることがわかった。更に、そのような化合物は、その親化合物よりも有意に強力であり得、緑内障の場合驚くべきことに、眼表面の充血を起こさないか、または親化合物よりも有意に軽度にしき起こさないということもわかった。

本発明は、心血管、肺-呼吸器、胃腸、生殖器およびアレルギー疾患、ショック並びに高眼圧を処置する方法であって、式I：

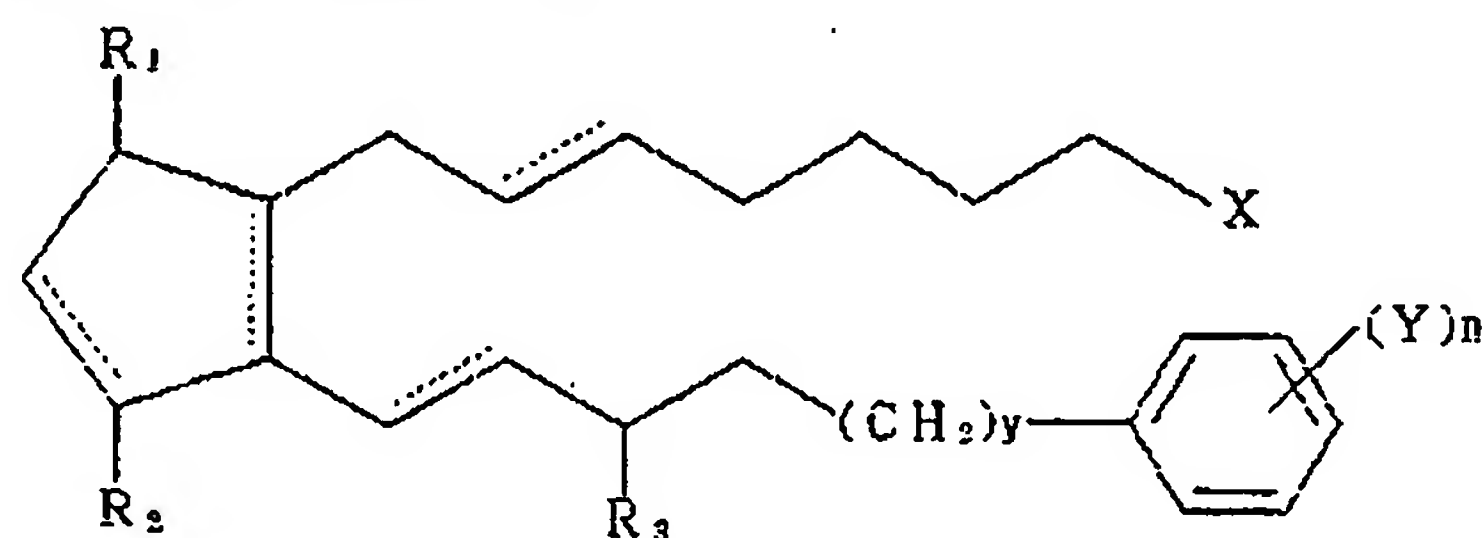


[式中、Aは炭素原子数2～6、例えば約4～5のアルキレンまたはアルケニレ

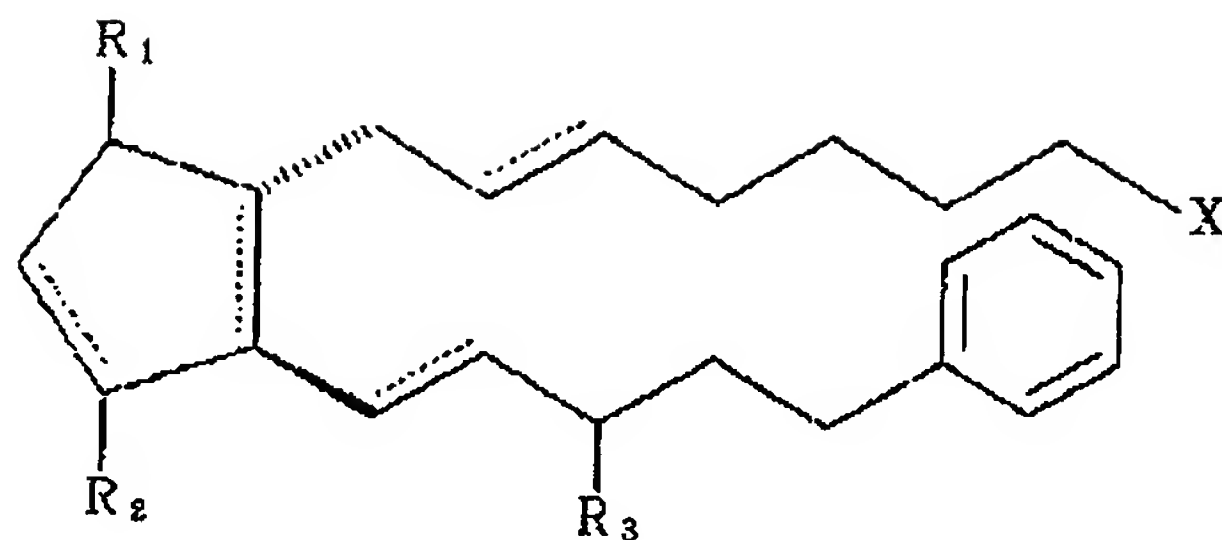
ン基であって、1個またはそれ以上のヒドロキシ、オキシ、アルキルオキシまたはアルキルカルボキシ基で置換されていてもよく、Bは炭素原子数3~7、例えば約5~6のシクロアルキル基であるか、またはヒドロカルビルアリールおよびヘテロアリール基（ヘテロ原子は窒素、酸素およびイオウ原子から成る群から選択する）から成る群から選択するアリール基であり、 R_1 、 R_2 およびXの定義は後述する通りである。]

で示されるシクロペンタンヘプタン酸、2-シクロアルキルまたはアリールアルキル非酸性誘導体の有効量を投与することを含んで成る方法に関する。例えば、Aは直鎖状アルキレン基（例えばペンチレン）、またはアルケニレン基（例えば3-ヒドロキシー-1-ペンチレニル）であり得、Bはシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、フラニル、ピリジルなどから成る群から選択し得る。Bは、後述の基Yで置換されていてもよい。

より好ましくは、本発明の方法は、式II:

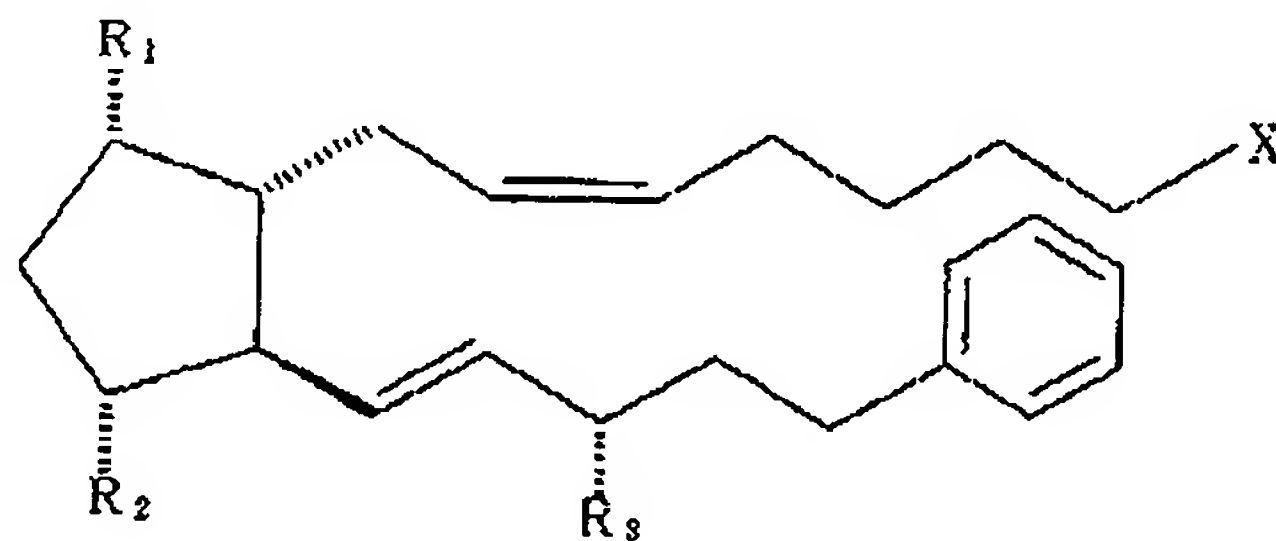


[式中、yは0または1であり、 α または ω 鎖は不飽和であり得、Yはハロ（例えばフルオロ、クロロなど）、ニトロ、アミノ、チオール、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボキシなどから成る群から選択する基であり、nは0または1~約3の整数であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびXの定義は後述する通りである。]で示されるシクロペンタンヘプタン酸、2-(フェニルアルキル)非酸性誘導体を投与することを含んで成る。前記処置方法において使用する非酸性誘導体は、好ましくは、式III:



[式中、ハッチングした線は α 配置を、三角形に塗り潰した線は β 配置を表し：点線を付した結合は、一重結合、またはシスもしくはトランス配置であり得る二重結合を表し；Xはハロ、ヒドリル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、アミド、アジド、オキシム、シアノ、チオール、アルコキシ（エーテル）およびチオエーテル基から成る群から選択する基であり； R_1 および R_2 のうちの一方は $=O$ 、 $-OH$ もしくは $-O(CO)R_6$ で、他方は $-OH$ もしくは $-O(CO)R_6$ であるか、または R_1 は $=O$ で R_2 は H であり； R_3 は $=O$ 、 $-OH$ または $-O(CO)R_6$ であり； R_6 は炭素原子数1～約20の飽和もしくは不飽和非環式炭化水素基、または $-(CH_2)_mR_7$ であり； m は0～10であり、 R_7 は炭素原子数約3～7の脂環、またはアリールもしくはヘテロアリール環（前記と同様）である。]で示される化合物または薬学的に許容し得るその塩である。 R_1 、 R_2 および R_3 は好ましくは $-OH$ である。

他の態様においては、本発明は、心血管、肺-呼吸器、胃腸、生殖器およびアレルギー疾患、ショック並びに高眼圧を処置する方法であって、式IV：



[式中、記号および置換基は前記と同意義である。]

で示される化合物の処置有効量を薬剤担体と共に含有する薬剤組成物を患者に投

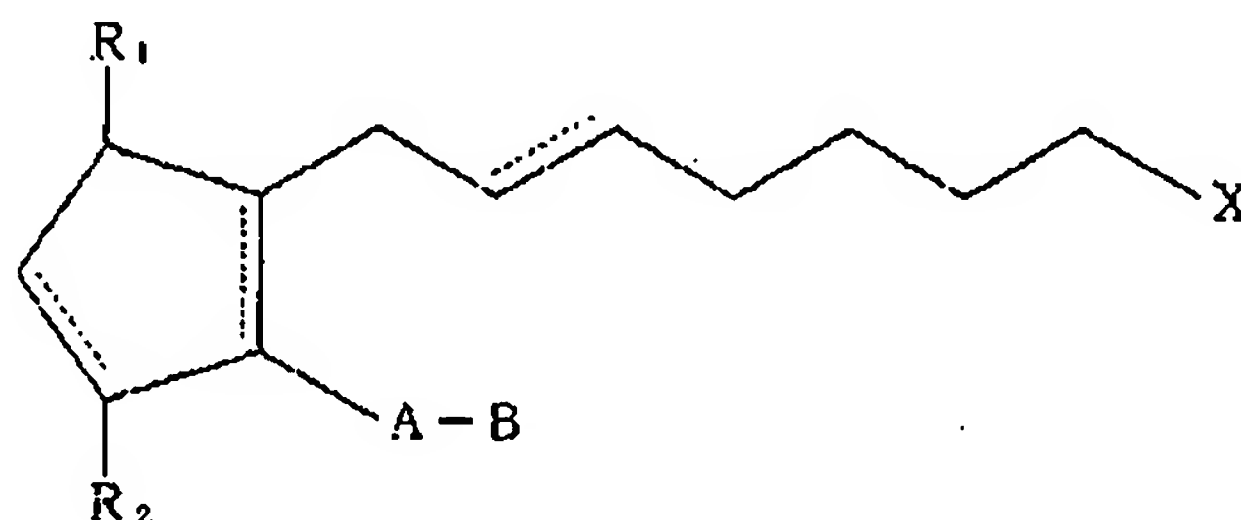
与することを含んで成る方法に関する。

他の態様においては、本発明は、式 I、II、III または IV [式中、記号は前記と同意義である。] で示される化合物または薬学的に許容し得るその塩の処置有効量を、薬学的に許容し得る無毒性液体賦形剤と共に含有する薬剤組成物に関する。

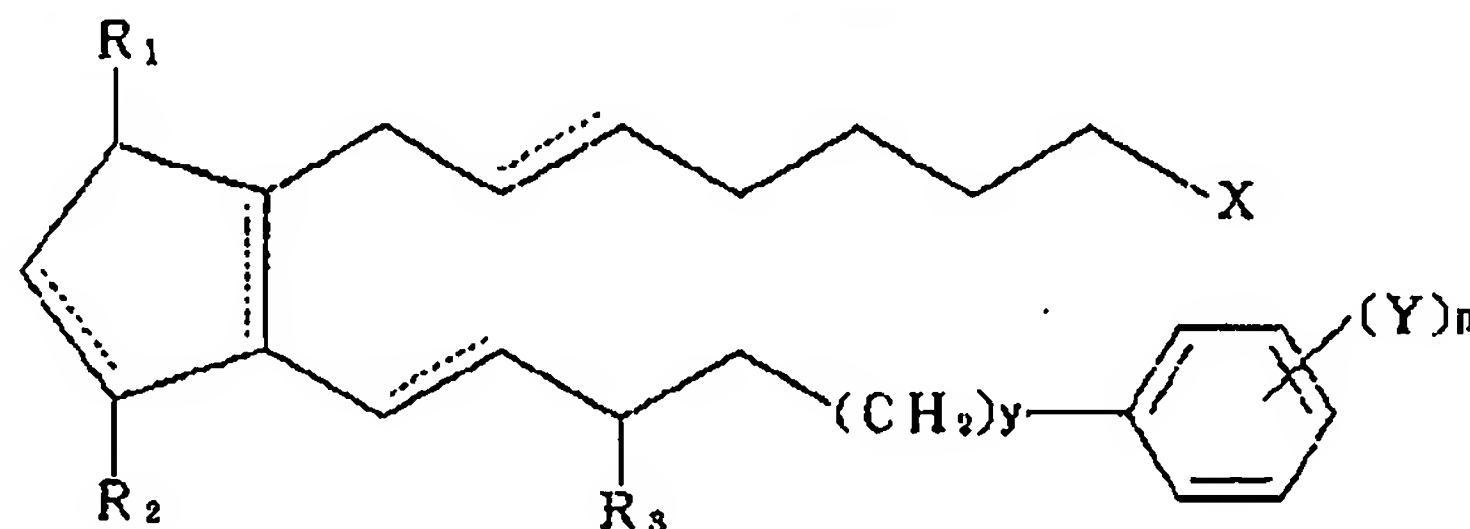
更に別の態様においては、本発明は、前記式 [式中、置換基および記号は前記と同意義である。] で示される非酸性シクロペンタンヘプタン酸、5-シス-2-(3-ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンチル) 誘導体または薬学的に許容し得るその塩に関する。

発明の詳細な説明

本発明は、シクロペンタンヘプタン酸、2-シクロアルキルまたはアリールアルキル誘導体の、医薬（例えば眼圧降下剤）としての用途に関する。そのような医薬は、前記のような式 I :

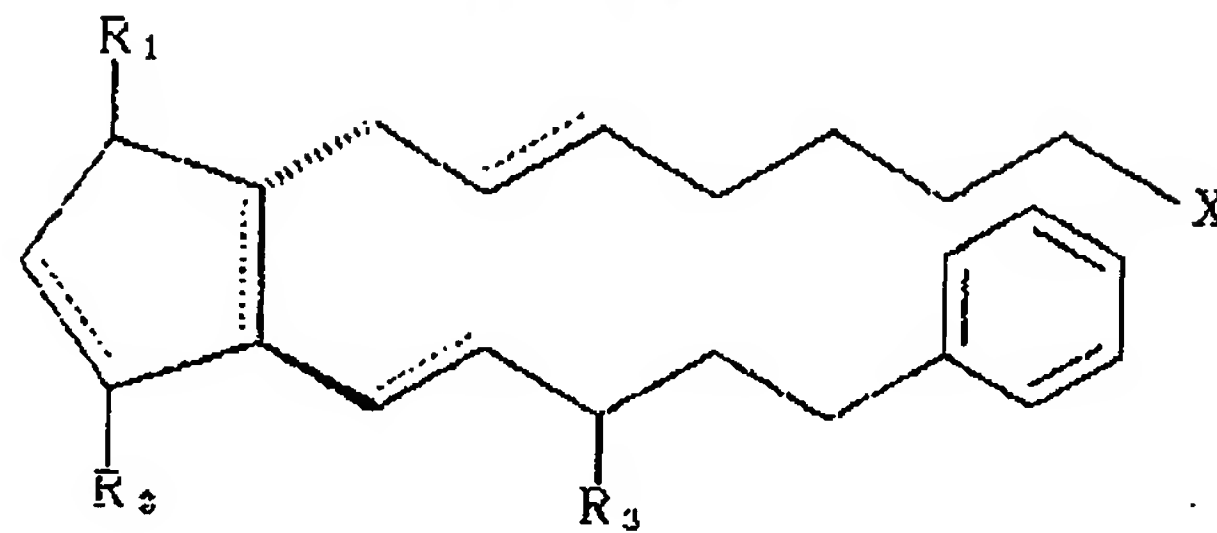


で示される化合物である。本発明に従って使用する好ましい非酸性シクロペンタンヘプタン酸、2-(フェニルアルキル) 誘導体は、式 II :



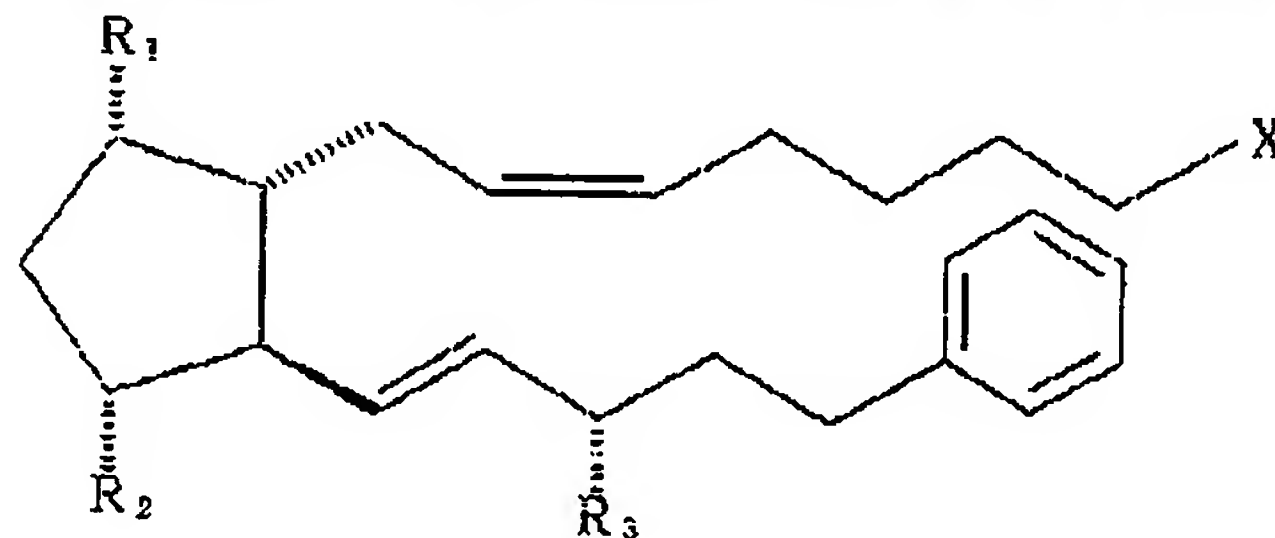
[式中、置換基および記号は前記と同意義である。]

で示される。より好ましくは、非酸性誘導体は式III:



[式中、置換基および記号は前記と同意義である。]

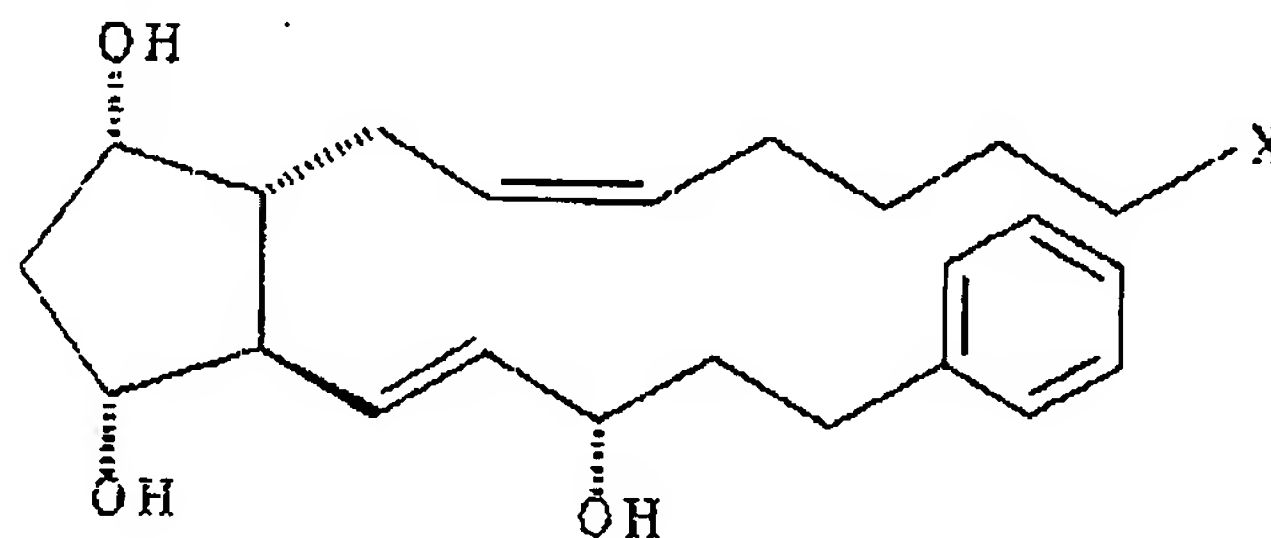
で示される。更に好ましくは、本発明において使用する非酸性誘導体は、式IV:



[式中、置換基および記号は前記と同意義である。]

で示される化合物である。

最も好ましくは、式V:



で示される新規非酸性誘導体並びにその9-および/または11-および/または15-エステルを本発明において使用する。

前記式および下記式のいずれにおいても、5および6位の炭素間(C-5)、13および14位の炭素間(C-13)、8および12位の炭素間(C-8)並びに10および11位の炭素間(C-10)の結合における点線は、その結合が

一重結合、またはシスもしくはトランス配置であり得る二重結合であることを表す。2本の実線を用いる場合は、その二重結合の配置を特定して示す。C-9、C-11お

よびC-15のハッチングした線は、 α 配置を表す。 β 配置は、三角形に塗り潰した線で表す。

本発明に従って使用する化合物は、C-9またはC-11またはC-15の置換基が α または β 配置の化合物を包含する。前記のように、本明細書中のいずれの式においても、シクロペンタン環へのハッチングした線で表す結合は、その置換基が α 配置であることを示す。シクロペンタン環への塗り潰した線で表す結合は、置換基が β 配置であることを示す。また、C-11およびC-15炭素原子へのヒドロキシル基または他の置換基の結合であって、ハッチング線で表したものは、 α 配置であることを示す。

本発明において、特記しない限り、「アルキル」とは炭素原子数1~10のアルキル基を意味し、「シクロアルキル」とは炭素原子数3~7のシクロアルキル基を意味し、「アリール」とは炭素原子数4~10のアリール基を意味する。「飽和もしくは不飽和非環式炭化水素基」とは、炭素原子数1~約6（好ましくは1~約4の直鎖または分枝鎖状飽和または不飽和炭化水素基を意味する。そのような基は、適当な鎖長のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基を包含し、好ましくはアルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルもしくはヘキシルまたはそれらの異性体）である。

R_n の定義は、環式成分 $-(CH_2)_mR_n$ [n は0~10であり、 R_n は炭素原子数約3~7の脂環、または芳香環もしくは複素環である]を包含し得る。「脂環」は、飽和または不飽和であってよく、好ましくは炭素原子数3~7の飽和環である。芳香環としての R_n は好ましくはフェニルであり、複素環はヘテロ原子として酸素、窒素またはイオウを有する（すなわち、 R_n はチエニル、フラニル、ピリジルなどであり得る）。 m は好ましくは0~4である。

X は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OH$ 、 $-CO-N(R_4)$ (R_4)、 $-N(R_4)$ (R_4)、 $=N-OH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-SH$ 、 $-SR$ 、および $-O$

R₄ (R₄は水素またはC₁-C₃アルキルであり、R₅はC₁-C₃アルキルである)
から成る群から選択し得る。R₄は好ましくは水素である。

本発明の範囲に含まれる化合物の好ましい例は、Xが-OHである式Vで示される化合物、すなわちシクロペンタンヘプテノール、5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]並びに該化合物の9-および/または11-および/または15-エステルである(角括弧内の番号表示は、シクロペンタン環上の位置を示す)。

本発明の薬剤組成物および処置方法において、以下の新規化合物を使用し得る。

(1) シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(2) シクロペンタンヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(3) シクロペンタンN, N-ジメチルヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(4) シクロペンタンヘプテニルメトキシド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(5) シクロペンタンヘプテニルフロリド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(6) シクロペンタンヘプテニルニトレート-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(7) シクロペンタンヘプテニルヨード-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(8) シクロペンタンヘプテンアミン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(9) シクロペンタンヘプテンシアニド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(10) シクロペンタンヘプテンアジド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(11) シクロペンタンヘプテン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] (Xが-H、すなわちヒドリルである場合は、正しい命名はヘプテンであることに注意)

(12) シクロペンタンN-イソプロピルヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(13) シクロペンタンN-エチルヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(14) シクロペンタンN-メチルヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(15) シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ

, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(16) シクロペンタンヘブテナミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(17) シクロペンタンヘブテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5

-フェニルペンチル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩は、親化合物の活性を保持し、被投与体および投与を行う環境に対して不都合な影響を及ぼさないいずれの塩であつてもよい。そのような塩は、例えばアルカリ金属、アルカリ土類金属などの薬学的に許容し得る陽イオンと共に形成した塩である。

薬剤組成物は、少なくとも1種の本発明化合物または薬学的に許容し得るその塩の処置有効量を活性成分として、薬学的に許容し得る通常の佐剤（例えば、眼科学的に許容し得る賦形剤）と組み合わせることによって、および薬学的使用（例えば点眼用）に適当な単位用量形態を形成することによって調製し得る。処置有効量は通例、液体製剤中約0.0001~5% (W/V)、好ましくは約0.001~1.0% (W/V) である。

眼科的な適用のためには、主な賦形剤として生理食塩液を用いて溶液を調製することが好ましい。そのような眼用溶液のpHは、適当な緩衝系によって4.5~8.0に保つことが好ましい。中性pHが好ましいが、本質的ではない。このような製剤は、薬学的に許容し得る通常の保存剤、安定剤および界面活性剤をも含有し得る。

本発明の薬剤組成物中に使用し得る好ましい保存剤は、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀を包含するが、これらに限定されるものではない。好ましい界面活性剤は、例えば、トウイーン (Tween) 80である。同様に、本発明の眼用製剤中に種々の好ましい賦形剤を使用し得る。このような賦形剤は、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カル

ボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、シクロデキストリンおよび精製水を包含するが、これらに限定されるものではない。

必要に応じて、または好都合に、浸透圧調整剤を添加し得る。浸透圧調整剤は、塩、とりわけ塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールおよびグリセリンを包含するが、これらに限定されるものではなく、眼科学的に許容し得る他の適当な浸透圧調整剤も使用し得る。

眼科学的に許容し得る製剤が得られるのであれば、pH調整のためにどのような緩衝剤および手段を用いてもよい。緩衝剤は、酢酸、クエン酸、リン酸およびホウ酸の緩衝剤を包含する。製剤のpHを調整するために、必要に応じて酸または塩基を使用し得る。

同様に、本発明において使用するための眼科学的に許容し得る抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンを包含するが、それらに限定されるものではない。

本発明の眼用製剤が含有し得る他の佐剤成分はキレート化剤である。好ましいキレート化剤はエデト酸二ナトリウムであるが、その代わりに、またはそれと組み合わせて他のキレート化剤も使用し得る。

上記成分は通例、次のような量で使用する：

成分	量 (%W/V)
活性成分	約0.001~5
保存剤	0~0.10
賦形剤	0~40
浸透圧調整剤	0~10
緩衝剤	0.01~10
pH調整剤	q.s. (pH 4.5~7.5)
抗酸化剤	必要量
界面活性剤	必要量
精製水	必要量 (100%とする)

本発明の活性化合物の実際の用量は、化合物によって、および処置する症状によって異なる。当業者はその知識の範囲内で、適当な用量を選択することができる。

本発明の眼用製剤は、眼への適用を容易にするよう、計量適用に適した形態（例えばドロPPER付き容器）に充填することが好都合である。滴下適用に適した容器は通例、不活性で無毒性の適当なプラスチック材料製であり、溶液を約0.5

～15ml収容する。容器1個が、1単位用量またはそれ以上を含有し得る。

約10単位用量まで、好ましくは約5単位用量までを含有する再密閉不可能な容器内に入った、特に保存剤不含有の溶液をしばしば調製する。単位用量は通例、1～約8滴、好ましくは1～約3滴である。1滴の体積は通例、約20～35 μ lである。

以下の実施例によって本発明を更に説明するが、実施例は本発明を制限するものではない。

実施例 1

ラジオリガンド結合試験

ラット結腸から採った形質膜の試料を用いて、ラジオリガンド結合試験を行った（結果を第1～3図に示す）。組織を緩衝液（0.25Mショ糖、50mMトリス（TRIS）：pH7.4）中で、ポリトロン（polytron）ホモジナイザーを用いてセッティング7で3秒間ホモジナイズした。ホモジネートを200gで遠心し、上清をガーゼで濾過し、濾液を177000gで40分間遠心した。次いで、二段階不連続勾配を用いて、濃縮形質膜フラクションを調製した。ラジオラベル17-フェニルPGF₂。試験用に、177000gペレットをホモジネーション緩衝液に懸濁させ、0.842Mショ糖に重層した。その後、112700gで2時間遠心した。ショ糖層界面のバンドを注意深く吸引し、304000gで40分間遠心した。そのペレットを超音波により懸濁させて、ラジオリガンド結合アッセイに用いた。ラジオラベル17-フェニルPGF₂。を用いた試験は、50mMトリス-HClおよび2.5mM MnCl₂を含有するpH5.7

5の緩衝液中で行った。

全体積 $200\mu\text{l}$ の $5\text{mM}^3\text{H}-17\text{-フェニルPGF}_2$ に対して競合試験を行った。結腸膜ホモジネートのタンパク質濃度は、約 $40\mu\text{g/ml}$ であった。ラベルしていない対応するリガンド $10\mu\text{M}$ で、非特異的結合を観測した。反応停止は氷冷緩衝液を加えることによって行い、ブランドル (Brandel) 細胞ハーベスターを用いてワットマン (Whatman) GF/Bフィルターで短時間で濾過した。

第1図に示すように、プロスタグランジン F_2 (PGF_2) および 17-フェニルPGF_2 はいずれも、用量に相関して、 $^3\text{H}-17\text{-フェニルPGF}_2$ と、そ

のレセプターを強力に競合する。対照的に、末端 $-\text{COOH}$ 基をアミンまたはメチルアミド基で置換した場合は、 $^3\text{H}-17\text{-フェニルPGF}_2$ と競合しない。第2図参照：第2図においては、シクロペンタンヘプテンアミン、5-シス-2-(3-ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, $[1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]$ およびそのN-メチル誘導体が、 $^3\text{H}-17\text{-フェニルPGF}_2$ とそのレセプターを競合する活性を、 17-フェニルPGF_2 と比較して示す。更に第3図にも例を示す；第3図においては、16-m-クロロフェノキシ PGF_2 は $^3\text{H}-17\text{-フェニルPGF}_2$ と強力に競合するが、16-m-クロロフェノキシ PGF_2 のその活性は、末端 $-\text{COOH}$ 基を $-\text{CONH}_2$ で置換することによって、すなわちシクロペンタンヘプテンアミド、5-シス-2-(3-ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, $[1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]$ を用いた場合は、大きく低下することを示す。

実施例2

スイス (Swiss) 3T3細胞中の Ca^{2+} シグナル

細胞内 $[\text{Ca}^{2+}]$ を測定するために、ウッドワード (Woodward) ら、アドバンシーズ・イン・プロスタグランジン、トロンボキサン・アンド・ロイコトリエン・リサーチ (Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research) 21:367、1990に記載のように、懸濁液中のスイス3T3細胞

に、 Ca^{2+} 感受性蛍光プローブであるフラ (Fura) - 2 AMを導入した。蛍光測定は、パーキン-エルマー (Perkin-Elmer) LS-5 分光光度計を用いて、励起および測定波長それぞれ 340 および 492 nmで行った。各測定には、シュミュールズ (Schmuelis) 緩衝液に懸濁した 10^6 細胞を用いた。 Ca^{2+} 不含有シュミュールズ緩衝液中で試験するために、各キュベットは 0.4 mM EGTAをも含有していた。フラ2シグナルのキャリブレーションは、クイン (Quin) 2 およびフラ2に関してヤマグチ (Yamaguchi) ら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biological Chemistry) 263:10745、1988に記載されているように行った。すなわち、細胞をジギトニン ($10 \mu\text{l} \times 100 \text{ mg/ml}$

DMSO) で溶解した。次いで、EGTA (100 mM) および pH 8.5 に調製するのに十分な 10 N-NaOH を順次加えて、最小蛍光を得た。

細胞内 [Ca^{2+}] に対する試験化合物の作用を、最大 PGF_2 応答の 50% をもたらすのに要する濃度として比較した (第1表)。末端-COOH基を非酸性置換基に置き換えると、全般に活性が著しく低下する。

第1表

スイス3T3細胞中の $[Ca^{2+}]$ に対する作用

親化合物 (1-誘導体)	EC ₅₀ [nM]
PGF _{2α}	50
A (CONH ₂)	
A (CON(CH ₃) ₂)	65000
A (OH)	>10000
A (OCH ₃)	>10000
A (F)	>10000
A (NO ₂)	>10000
A (NH ₂)	>10000
A (I)	>10000
A (CN)	>10000
A (N ₃)	>10000
A (CH ₃)	>10000
17-フェニルPGF _{2α}	13
B (CONH ₂)	900
B (OH)	>10000

Aは、シクロペンタンヘプテン酸、5-シス-2-(3-α-ヒドロキシ-1-トランス-オクテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1α, 2β, 3α, 5β]である。

Bは、シクロペンタンヘプタン酸、5-シス-2-(3-α-ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1α, 2β, 3α, 5α]である。

実施例3

スイス3T3細胞中のDNA合成

10%ウシ胎児血清 (FBS)、2mM 1-グルタミンおよび1%抗生物質-抗真菌剤100Xを補足した低グルコースのダルバッコ改変イーグル培地 (DMEM) 中に、スイスマウス3T3細胞を維持した。培養物を、5%CO₂/空気

中で37℃でインキュベートした。集密培養物をトリプシン処理し、実験用に4分して培地に入れた。6-ウェルクラスタープレート中の10% FBS含有DMEM中に、35mmウェル1個当たり 1×10^5 細胞を入れ、3日間集密化させた。次いで、細胞をハンクス液(HBSS)で洗い、0.5% FBS含有DMEM中で24時間インキュベートすることによって、静止状態とした。その後、培養物に、0.5% FBSおよび種々の濃度の試験化合物を含有する新しいDMEMを加えた。いずれの化合物も、無水エタノールに溶解し、滅菌濾過生理食塩液で希釈し、培地に加えて、最終的なエタノール対照培養物は0.01%またはそれ以下含有する培地中でインキュベートするようにした。この賦形剤対照培養物は、0.01%エタノール/生理食塩液を含有する培地中でインキュベートした。培養物を $[^3\text{H}]$ -TdRでパルスラベルするまで22時間インキュベートした。

培養物のパルスラベルにおいては、調整した薬物処理または対照含有培地を取り、次いで、 $1 \mu\text{Ci/ml}$ $[^3\text{H}]$ -TdRを加え、培養物を $[^3\text{H}]$ -TdR含有培地中で5時間インキュベートした。その後、細胞をリン酸緩衝生理食塩液で洗い、6%トリクロロ酢酸(TCA)で固定した。細胞を培養ウェルから採り、試験管に移した。各ウェルを6%TCAで濯ぎ、濯ぎ液を試験管に加えた。室温において2800 rpmで20分間遠心後、取り込まれなかった $[^3\text{H}]$ -TdRを含有する上清(S1)の試料をシンチレーションチューブに移した。ベックマン(Beckman) HPカクテルを用いて液体シンチレーションカウントにより放射能を測定した。残部のS1上清をデカントし、細胞ペレットに3%過塩素酸(PCA)を加えた。試験管を95℃の加熱ブロック中に20分間入れ、次いで氷浴に15分間入れることによって、DNAを変性した。前記のように遠心後、DNAに取り込まれた $[^3\text{H}]$ -TdRを含有する上清(S2)の試料の放射能を、シンチレーションカウン

トにより測定した。

残部のS2上清の試料を、ジフェニルアミン法によるDNA定量に付した。サケ試験DNAから調製したDNA標準と試料とをジフェニルアミン試薬と混合し、30℃の水浴中で振とうしながら6~24時間インキュベートした。ジフェニ

ルアミン試薬は、氷酢酸中の1.5%ジフェニルアミンを用い、この溶液100 ml当たり濃硫酸1.5 mlおよび1.6%アセトアルデヒド0.5 mlを加えることによって調製した。DNA標準および試料の吸光度を、ベックマン・バイオメック (Biomek) 分光光度計を用いて波長600 nmで測定した。

データは、DNA 1 μ g当たりのcpm (DNAに取り込まれた [3 H] - TdR) として表し、試験毎に4試料の平均値を求めた。結果を、賦形剤対照に対する割合 (%) で表した。

第2表に示すように、PGF_{2 α} および17-フェニルPGF_{2 α} はDNA合成を顕著に高めたが、-COOH基を-OHで置換すると、活性は完全に失われた。この結果は、プロスタノイドによる線維症の可能件を、本発明の非酸性誘導体により回避し得ることを示唆するものである。

第2表

DNA合成抑制

(EC₅₀値は、最大DNA合成応答の50%をもたらすのに要する濃度である)

親化合物 (1-誘導体)	EC ₅₀ [nM]
PGF _{2α}	45
A (OH)	>10000
17-フェニルPGF _{2α}	50
B (OH)	>10000

実施例4

血管緊張低下

血管緊張低下試験のために、ウサギ外頸静脈を使用した。クレブス緩衝液および1 μ Mインドメタシンを含有する5 ml臓器浴中に、3 mmリングを吊した。リン

グは、血管緊張低下を評価できるように、10⁻⁵ Mヒスタミンで予め収縮させた。

この試験の結果を第3表に示す。強力な血管拡張作用が明らかであり、イソプロピルアミド置換体は驚くべきことに非常に活性の高い血管拡張剤であった。

第3表

血管緊張低下応答

(EC₂₅は、25%緊張低下を起こす用量 [M] である)

化合物 (1-誘導体)	EC ₂₅ [nM]
17-フェニルPGF _{2α}	57
A (OH)	40
A (CONH ₂)	287
A (CON(CH ₃) ₂)	73
A (CONH(イソプロピル))	7.9

実施例 5平滑筋刺激

本発明の非酸性誘導体が種々の平滑筋に及ぼす収縮作用を調べた。従来の方法で、臓器浴およびフォース・ディスプレイメント・トランスジューサーを使用して、分離した平滑筋の応答を測定した。平滑筋試料は、ネコ虹彩、回腸（モルモットおよびニワトリ）、ラット結腸およびラット大動脈であった。結果を第4表に示す。

化合物のカルボン酸部分を置換すると、動脈平滑筋（大動脈）または回腸の収縮は軽減されるか、起こらないことがわかる。一方、驚くべきことに、ネコ虹彩およびラット結腸に対する強い活性は維持される。

第4表

平滑筋刺激作用の比較

(EC₅₀値は、最大PGF_{2α}応答の50%をもたらすのに要する濃度 [M] である)

<u>化合物 (1-誘導体)</u>	<u>ネコ</u>	<u>ヒゲト</u>	<u>ニワトリ</u>	<u>ラット</u>	<u>ラット</u>
	<u>虹彩</u>	<u>回腸</u>	<u>回腸</u>	<u>結腸</u>	<u>大動脈</u>
PGF _{2α}	20	1900	1600	13	2000
A (CONH ₂)	21	>10000	>10000	--	>10000
A (CON(CH ₃) ₂)	450	--	--	--	--
A (OH)	60	>10000	>10000	81	4400
A (OCH ₃)	60	--	--	--	--
A (F)	1500	--	--	--	--
A (NO ₂)	1400	--	--	--	--
A (NH ₂)		>10000	--	--	>10000
A (I)	700	--	--	--	--
A (CN)	420	--	--	--	--
A (N ₃)	1000	--	--	--	--
A (CH ₃)	230	--	--	--	--
17-フェニルPGF _{2α}	11	--	--	--	--

第4表 (続き)

平滑筋刺激作用の比較

化合物	ネコ	モリス	ニワトリ	ラット	ラット
	虹彩	回腸	回腸	結腸	大動脈
B (OH)	62	>10000	>10000	--	>10000
B (CONH ₂)	121	>10000	>10000	--	>10000
B (CONHCH ₃)	56	>10000	>10000	--	>10000
B (CON(CH ₃) ₂)	670	--	--	--	>10000
B (CONHC ₂ H ₅)	34	>10000	--	--	--
B (CONHイソプロピル)	175	>10000	>10000	--	>10000
B (NH ₂)	33	--	--	--	--
16-m-クロロ フェノキシPGF _{2α}	0.7	>10000	525	--	8060
C (OH)	4.2	>10000	>10000	--	--
C (CONH ₂)	30	>10000	>10000	--	>10000
13,14-ジヒドロ 17-フェニルPGF _{2α}	66	>10000	525	--	--
D (OH)	690	>10000	>10000	--	--

Cは、シクロペンタンヘプテン酸、5-シス-2-(3-α-ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1α, 2α, 4α, 5β]である。

Dは、シクロペンタンヘプテン酸、5-シス-2-(3-α-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1α, 2α, 4α, 5β]である。

実施例6

眼圧

雄および雌のビーグル犬(10~15kg)において、眼圧を気動眼圧測定(pneumatometry)により測定した。測定は、気動眼圧測定に馴らした意識のあ

る動物に対して行った。一方の眼には薬物を25μl滴として局所投与し、他方

の眼には対照として賦形剤を投与した。統計学的分析は、スチューデントのt検定 (Student's paired t test) によって行った。

-COOHを種々の置換基に置き換えると、強力な眼圧降下剤となった。一方、それらの剤がプロスタノイドレセプターに結合せず、または Ca^{2+} に対する作用が異なることは、前記の通りである。眼圧測定結果を第5表に示す。

第5表

眼圧に対する非酸性誘導体の作用

投薬から各所定時間(時間)経過後の

化合物 (1-誘導体)	用量	IOP (mmHg)			
		2	4	6	24
17-フェニルPGF _{2α}	0.01%	+1.6	-2.7**	-3.0**	--
17-フェニルPGF _{2α}	0.1%	-2.2	-4.8**	-5.9**	--
B(OH)	0.01%	-0.7	-1.7	-2.2	--
B(OH)	0.1%	-2.4	-5.1	-4.7**	--
B(NH ₂)	0.1%	-0.9	-1.0	-2.3**	--
B(CONH ₂)	0.1%	-2.7*	-4.1*	-5.7**	--
B(CON(CH ₃) ₂)	0.1%	-2.8**	-4.4**	-4.9**	--
B(イソプロピルアミド)	0.1%	-2.0	-5.1**	-5.6**	-3.7**
B(メチルアミド)	0.1%	-0.3	-3.3**	-2.8*	3.4**
B(エチルアミド)	0.1%	-0.3	-2.8**	-4.9**	-2.8**
16- α -クロロ フェノキシPGF _{2α}	0.1%	-1.5	-3.4**	-1.6	--
C(OH)	0.01%				
C(OH)	0.1%	-3.1**	-3.2**	-4.7**	

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

n=6

第5表 (続き)

イヌの眼圧に対する誘導体の作用

投薬から各所定時間(時間)経過後の

化合物 (1-誘導体)	用量	IOP (mmHg)			
		2	4	6	24
C (CONH ₂)	0.01%				
C (CONH ₂)	0.1%	-1.5	-17**	-2.7*	

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

n=6

実施例7神経を介する精管収縮の抑制

分離したモルモット精管をフィールド刺激すると、該組織の収縮が起こる。これは、交感神経伝達に対する薬物の作用を評価するために有用である。17-フェニルPGF_{2α}は、その応答を抑制したが、この系列の化合物中の-COOH部分を置換すると、活性が低下または消失した(第6表参照)。

第6表フィールド刺激したモルモット精管の収縮の抑制

(EC₅₀値は、最大PGF_{2α}応答の50%をもたらすのに要する濃度 [nM] である)

化合物 (1-誘導体)	EC ₅₀ [nM]
17-フェニルPGF _{2α}	282
B (CONH ₂)	>10000
B (OH)	--
B (NH ₂)	>10000
B (CONHCH ₃)	2188
B (CON(CH ₃) ₂)	>10000

実施例8

シクロペンタンメチルヘプテノエート-5-シス-2-(3-αヒドロキシ-4

-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ,
[1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

アセトン (0.6 ml) 中のシクロペンタンヘプテン酸, 5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] (24 mg, 0.0565 ミリモル) の攪拌した溶液に、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0.] ウンデカ-7-エン (DBU) (40 μ l, 0.27 ミリモル) およびヨウ化メチル (20 μ l, 0.32 ミリモル) を室温で加えた。DBU 添加により、反応混合物は黄変した。反応混合物を室温に 6.5 時間保った後、酢酸エチル (30 ml) で希釈し、酢酸エチルを用いてセライトで濾過した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル (EtOAc) を用いて 20 mm \times 160 mm シリカカラムに通して、所望のメチルエステルを得た。

実施例 9

シクロペンタンヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-4-m-
クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α
, 2 β , 3 α , 5 α]

NH₃ 中の実施例 8 のメチルエステル (9.2 mg, 0.0222 ミリモル) および NH₄Cl (10 mg, 0.187 ミリモル) の混合物を、80℃に 12 時間加熱した。室温に冷却後、溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーに付して、標記アミドを無色透明液体 (7.2 mg) として得た。

実施例 10

シクロペンタンメチルヘプテノエート-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-
-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2
 β , 3 α , 5 α]

アセトン (0.6 ml) 中のシクロペンタンヘプテン酸, 5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] (24 mg, 0.0565 ミリモル) の攪拌した溶液に、DBU (4

0 μ l、0.27ミリモル) およびヨウ化メチル (20 μ l、0.32ミリモル) を室温で加えた。DBU添加により、反応混合物は黄変した。反応混合物を室温に6.5時間保った後、酢酸エチル (30ml) で希釈し、酢酸エチルを用いてセライトで濾過した。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル (EtOAc) を用いて20mm \times 160mmシリカカラムに通して、所望のメチルエステルを得た。

実施例 11

シクロペンタンヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

NH₃中の実施例10のメチルエステルおよびNH₄Clの溶液を、密閉管内で80℃に36時間加熱した。反応器を-78℃に冷却後、栓を取り、室温に昇温させながらアンモニアを蒸発させた。残渣をEtOAc (30ml) に溶解し、セライトで濾過した。減圧濃縮により黄色透明油状物を得、それをEtOAcを用いて160mm \times 1mmシリカカラムによるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記アミドを得た。

実施例 12

シクロペンタンN,N-ジメチルヘプテンアミド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

ジメチルアミン (8ml) 中の実施例10のメチルエステル (29.1mg、0.0723ミリモル) およびメタノール (MeOH) (2ml) の溶液を、80~85℃に36時間加熱した。室温に冷却後、密閉管を開け、過剰のアミンを蒸発させた。残渣を減圧濃縮後、10% EtOAc/MeOHを用いる20mm \times 120mmシリカカラムによるフラッシュクロマトグラフィーに付して、標記アミドを黄色がかった透明油状物 (9.2mg) として得、エステル14.8mgを回収した。同様に、ジメチルアミンの代わりにイソプロピルアミン、メチルアミンおよびエチルアミンを用いることにより、N-イソプロピル、N-メチルおよびN-エチル誘導体を合成し得る。

実施例 13

シクロペンタンヘプテンアミン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

テトラヒドロフラン (THF) 中の実施例 11 のアミドの溶液に 0℃で、THF 中の水素化リチウムアルミニウム (LiAlH₄) の溶液を滴下した。この添加中に、反応混合物は白濁した。2 時間後、反応混合物を氷浴から外し、15 分間にわたって室温に昇温させた。室温に達したら、反応混合物に 1N-HCl (~0.5 ml) を注意深く加えて反応を停止し、次いで減圧濃縮して THF を除去した。残渣を LiOH (0.5 ml) ~ 1 ml と共に粉碎し、クロロホルム (5 ml) で抽出した。次いで、クロロホルム相を減圧濃縮した。8:1:1 EtOAc:MeOH:トリエチルアミン (Et₃N) を用いて 10 mm×100 mm シリカゲルカラムによるフラッシュクロマトグラフィーに付して、所望のアミンを透明油状物 (10.7 mg) として得た。この油状物を高度の減圧下に下晩蒸発させて恒量とした。同様にして、実施例 11 のアミドの代わりに実施例 12 の 1-ジメチルアミド誘導体を用いることにより、1-ジメチルアミノ誘導体を合成し得る。

実施例 14

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

エチルエーテル (Et₂O) 中のシクロペンタンヘプテン酸-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] の溶液に、混合物が黄変するまで CH₂N₂ 溶液を加えた。次いで、混合物に、無色になるまで酢酸を加えて反応を停止した。溶媒を減圧除去し、残渣を高度の減圧下に数時間吸引した。得られたメチルエステルを次いで CH₂Cl₂ に溶解し、乾燥氷/アセトン浴中で -78℃ に冷却した。次いで、水素化ジブチルアルミニウム溶液を 1 時間毎に加え、得られた反応混合物を 5 時間にわたって室温に昇温させた。混合物に MeOH を加えて反応を停止した。

得られた溶液をフラスコに移し、 CH_2Cl_2 ($\sim 5\text{ml}$) で希釈した。飽和酒石酸ナトリウムカリウム四水和物溶液 ($\sim 5\text{ml}$) を加え、得られた濁った混合物を3時間攪拌すると、溶液は透明となり、有機相および水相に分離した。混合物を分液漏斗に移し、分液した。有機相を H_2O ($\sim 5\text{ml}$) および塩水 ($\sim 5\text{ml}$) で順次洗い、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮して黄色油状物を得た。1~5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離剤とする SiO_2 フラッシュクロマトグラフィーにより、所望の生成物 32、2mg を無色油状物として得た。

実施例 15

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α -ヒドロキシ-4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

THF 中のシクロペンタンヘプテン酸-5-シス-2-(3- α -ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] (24.0mg, 0.0565ミリモル) の溶液に0℃で、 LiAlH_4 の溶液 (1.0m, 0.11ml, 0.11ミリモル) を加えた。得られた混合物を0℃に2時間保った後、1N-HCl ($\sim 0.2\text{ml}$) を加えて反応を停止した。反応混合物を、塩水 (5ml) および CHCl_3 (10ml) を用いて分液漏斗に移した。相を分離し、更に水相を CHCl_3 (2 \times 5ml) で抽出した。次いで、合した有機相を濃縮し、5% MeOH/EtOAc を溶離剤としてシリカカラムに通すことにより精製した。

実施例 16

シクロペンタンヘプテノール-5-シス-2-(3- α -テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

実施例 14 の標記化合物の「保護」メチルスルホネートエステルを、該化合物の誘導体の調製によって行うが、この方法において、当分野で既知の方法により、ヒドロキシル基をテトラヒドロピラニル誘導体への変換によって保護する。例えば、1979年5月15日発行の、ジョンソン (Johnson) らの米国特許第4

154949号参照。その誘導体を塩化メチレンで希釈し、0℃に冷却し、Et
、Nお

よびCH₃SO₂Clを順次加え、有機相を抽出し、MgSO₄で乾燥する。溶媒
を蒸発させて、「保護」誘導体のメチルスルホネートエステルを得る。上記方法
において実施例15の標記化合物を代わりに用いることにより、同様にして実施
例15の「保護」誘導体のメチルスルホネートエステルを調製し得る。

実施例17

シクロペンタンヘプテニルヨード-5-シス-2-(3-αヒドロキシ-5-
-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1α, 2
β, 3α, 5α]

実施例16の「保護」化合物をアセトンに溶解し、次いでNaIおよびCaCO₃
を加える。混合物を週末中室温で攪拌し、濾過してCaCO₃を除去した後、
EtOAc N塩水およびH₂Oで処理する。水相をEtOAcで抽出し、抽出物
を有機相と合し、濃縮する。濃縮物をMgSO₄で乾燥する。残留溶媒の蒸発に
より、生成物を回収する、得られた「保護」1-ヨード生成物を、MeOH
およびピリジニウム-p-トルエンスルホネート(PPTS)の混合物に溶解し
、攪拌しながら50℃に加熱することによって「脱保護」する。得られた溶液を
、10%クエン酸、EtOAc N塩水およびNaHCO₃で順次抽出する。水相
をEtOAcで抽出し、抽出物を有機相と合し、濃縮し、MgSO₄で乾燥する
。蒸発により、標記化合物を得る。この方法において、実施例15の化合物の「
保護」誘導体のメチルスルホネートエステルを代わりに用いることにより、同様
にして4-m-クロロフェノキシ-1-トランス-ブテニル誘導体を得ることが
できる。

実施例18

シクロペンタンヘプテンアジド-5-シス-2-(3-αヒドロキシ-5-フェ
ニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1α, 2β, 3
α, 5α]

標記化合物を合成するために、実施例16の「保護」化合物を、ジメチルホル

ムアミド (DMF) 中の NaN_3 の溶液に溶解し、室温で 20 時間攪拌する。得られた混合物を、水、塩水および EtOAc で順次抽出する。水相を EtOAc で抽出し、抽出物を有機相と合し、濃縮し、 MgSO_4 で乾燥する。溶媒を蒸発させ、残渣を、

20% EtOAc / ヘキサンを溶媒とするクロマトグラフィーにより精製する。実施例 17 に記載の方法により、「保護」生成物を「脱保護」して標記化合物を得る。

実施例 19

シクロペンタンメトキシヘプテン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 4 α , 5 α]

DMF 中の実施例 16 の「保護」化合物の溶液を、DMF 中の NaF の溶液に、窒素雰囲気中 0℃ で攪拌しながら滴下する。攪拌を続け、溶液を室温に昇温させ、15 分間攪拌を続ける。次いで、溶液を 0℃ に冷却し、ヨウ化メチルを加え、溶液を室温に昇温させる。得られた混合物を、10% クエン酸、塩水および EtOAc で順次抽出する。得られた水相を EtOAc で抽出し、抽出物を有機相と合し、 MgSO_4 で乾燥する。溶媒の蒸発により、標記化合物のテトラヒドロピラニル誘導体を含有する粗生成物を得る。粗生成物を 30~40% EtOAc / ヘキサンを用いる薄層クロマトグラフィー (TLC) により精製する。得られたヒドロピラニル誘導体を、実施例 17 の方法を用いて「脱保護」する。「脱保護」生成物を、1~5% 酢酸 / EtOAc を用いる TLC により精製する。

実施例 20

シクロペンタンヘプテニルフロリド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3, 5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

実施例 16 の化合物 (実施例 14 の化合物から誘導したもの) 0.098 ミリモルを、THF 中のテトラブチルアンモニウムフロリド (Bu_4NF) の 1.0 M 溶液に溶解し、室温で一晩攪拌する。(Bu_4NF 全量 0.196 ミリモル)

TLCにより実質的スルホネートの残留が示されるので、Bu₄NFを更に2.0m. (全量4m.)を加える。混合物を室温で更に8時間攪拌した後、H₂O、塩水およびEtOAcで処理する。水相をEtOAc (3×1.0ml)で抽出し、有機相を濃縮し、MgSO₄で乾燥する。溶媒を蒸発させて、標記化合物の「保護」誘導体65mgを得る。標記化合物の「保護」誘導体を、20% EtOAc/ヘキサンを用いて精製する。標

記化合物の「保護」誘導体を、実施例17の方法によって「脱保護」して、標記化合物を得る。

実施例21

シクロペンタンヘプテニルニトレート-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

実施例20の方法においてNaNO₂を代わりに用いることにより、標記化合物を合成する。あるいは、実施例17の「保護」1-ヨウダイド生成物とNaNO₂とをジメチルスルホキシド(DMSO)中で反応させ、得られた生成物を実施例17に記載のように「脱保護」することによって、標記化合物を合成する。

実施例22

シクロペンタンヘプテンシアニド-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

実施例20の方法においてNaCNを代わりに用いることにより、標記化合物を合成する。

実施例23

シクロペンタンヘプテン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル)-3,5-ジヒドロキシ, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

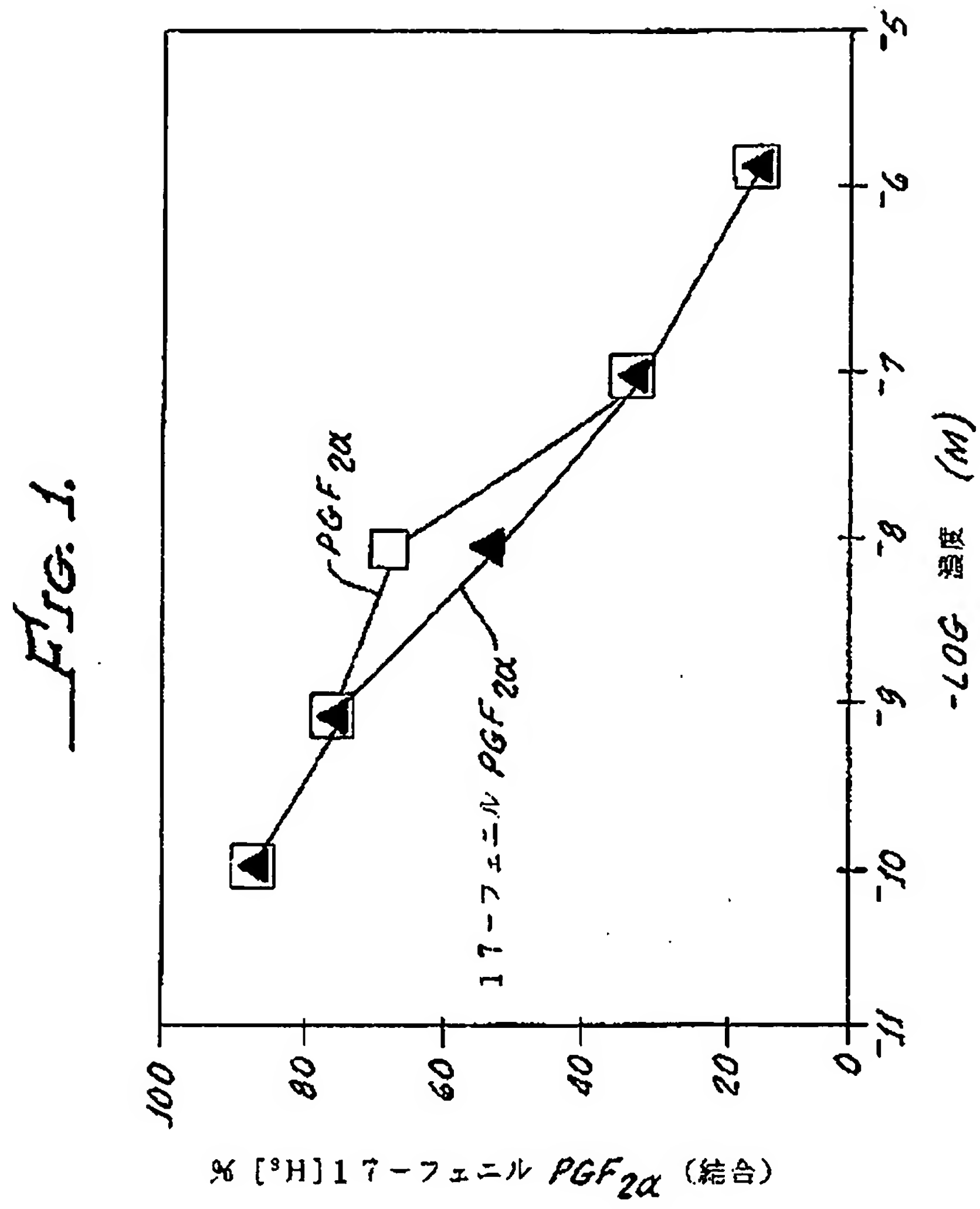
シクロペンタフラン-2-オン, 5-テトラヒドロピラニルオキシ, 4-(3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-オクテン) 0.293ミリモルをCH₂C

I_2 に溶解し、 -78°C に冷却し、 CH_2Cl_2 中の 1.0M DiBAH を、 DiBAH 0.586 ミリモルが溶液に入るまで加える。2時間攪拌を続け、メタノールを加えて反応を停止する。反応停止した混合物を CH_2Cl_2 10ml で分液漏斗に洗い入れ、水で洗う。相が分離するまで酢酸を加える。有機相を塩水で洗う。合した水相を CH_2Cl_2 で2回洗う。合した有機相を MgSO_4 で乾燥し、濃縮してラクトール誘導体を得る。ラクトール誘導体 0.331 ミリモルを、 THF 中の(トリフェニル)(n -ペンチル)ホスホニウムブロミドおよび $\text{KN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$ 各 0.99

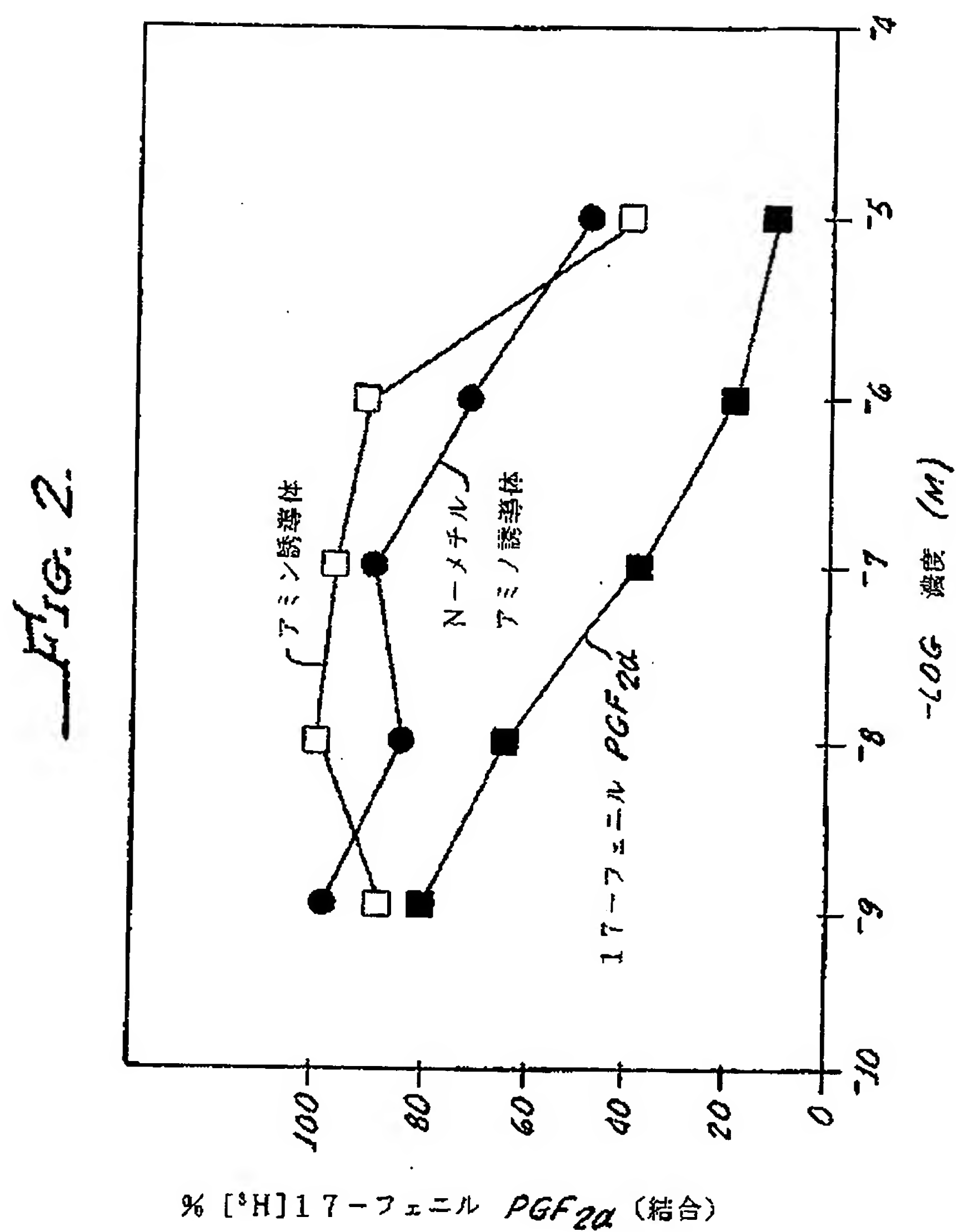
3 ミリモルの溶液に、 -78°C で加える。得られた溶液を一晩室温に昇温させた後、 EtOAc 20ml で分離し、希酢酸、水および塩水で順次洗う。有機相を Mg_2SO_4 で乾燥し、濃縮して黄色油状物を得、それを EtOAc /ヘキサンを用いて TLC により精製する。得られた「保護」誘導体を、実施例17の方法によって「脱保護」して、シクロペンタンヘプテン-5-シス-2-(3- α ヒドロキシ-5-オクタニル)-3,5-ジヒドロキシ, $[1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]$ を得る。前記シクロペンタフラン-2-オンの代わりにフェニルペンテニル誘導体を用いることにより、標記化合物を合成する。

以上、本発明の実施のために用いることのできる特定の方法および組成物を詳細に説明した。それらは、本発明の好ましい態様である。しかし、所望の薬理的性質を有する他の化合物を同様の方法で合成し得ること、並びに開示した化合物は、異なる出発物質から異なる化学反応によっても得られることは、当業者には明らかである。また、実質的に同様の結果をもたらす他の薬剤組成物を調製することもできる。すなわち、前記のように詳細な説明を行ったが、それは本発明の範囲を制限するものと解釈すべきではなく、本発明の範囲は請求の範囲によってのみ制限されるべきである。

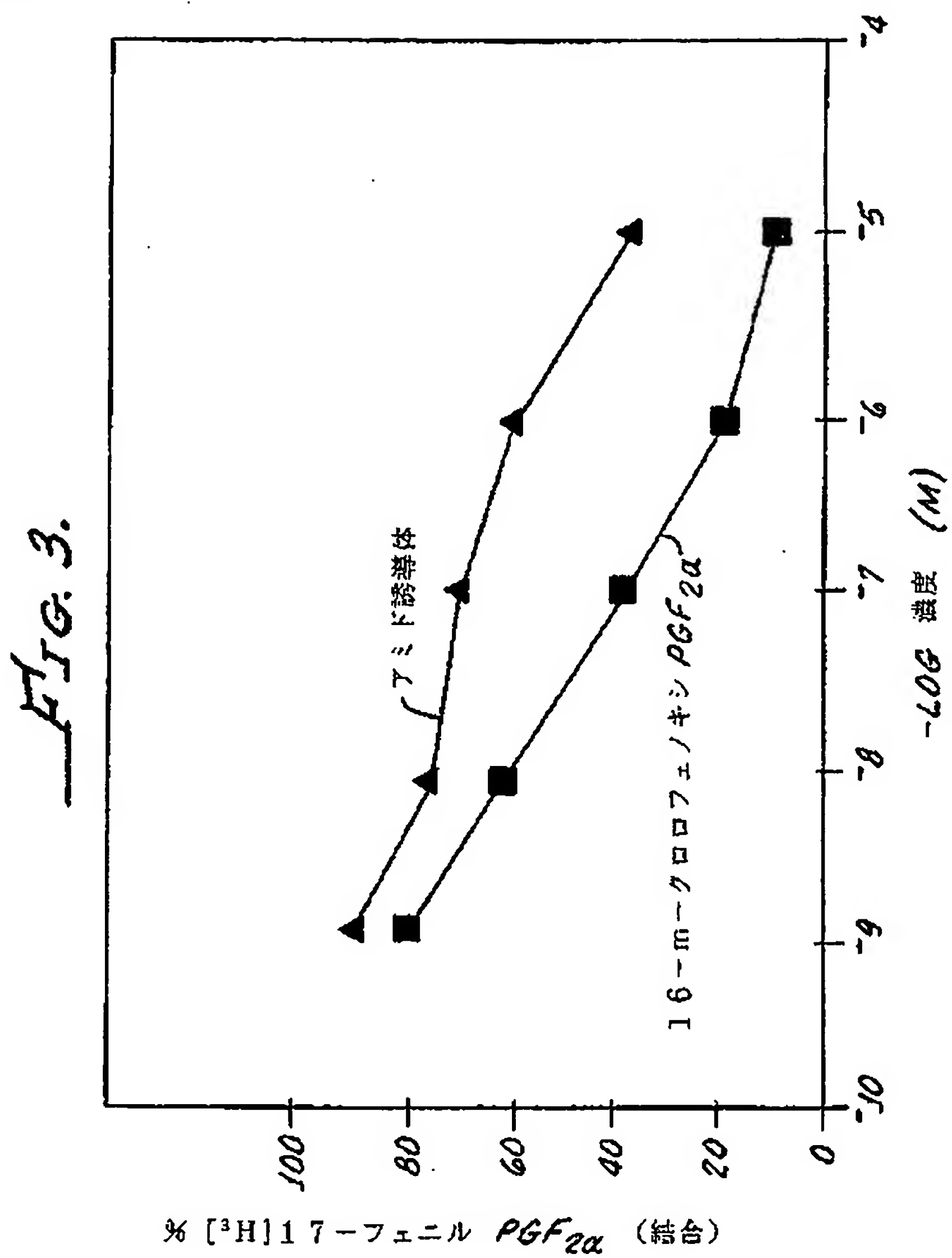
【図1】



【図2】



【図3】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 A61K31/557		International Application No. PCT/US 93/08472
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	WO, A, 90 02553 (PHARMACIA AB) 22 March 1990 see page 4, paragraph 4; claims	1-40
X, Y	EP, A, 0 453 127 (K.K. UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO) 23 October 1991 see page 1, line 37 - line 46 see page 3, line 8 - line 11 see page 3, line 31 - page 4, line 25 see page 5, line 27 - line 41; claim 1	1-40
X Y	FR, A, 2 386 523 (SCHERING) 3 November 1978 see page 14, line 11; claims	31-40 1-40
X	DE, A, 27 21 534 (CARLO ERBA) 15 December 1977 see claims	31-40
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier documents but published on or after the international filing date "I" document which may know claims in priority documents or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" prior document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 January 1994		Date of mailing of the international search report 03.02.94
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1, 8001 Zurich NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 348-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3015		Authorized officer BERTE, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCT/US 93/08472

C/Continuation DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2 312 240 (SCHERING AG.) 24 December 1976	31-40
Y	see page 26, line 22 - line 29; claims	1-40
X	US,A,4 171 331 (W. C. BIDDLECOM) 16 October 1979 see column 17 - column 28; claims; figures; examples	31-40
X	LU,A,68 940 (ICI LTD.) 12 February 1974 see claims	31-40
Y	EP,A,0 253 094 (RESEARCH DEV. CO. OF JAPAN) 20 January 1988 see page 3, line 20 - line 21; claims	1-40
X	PROSTAGLANDINS vol. 13, no. 5, May 1977, STONEHAM, MA US pages 837 - 843. H. C. ARNOT 'THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF PROSTAGLANDINS ANALOGS CONTAINING SPIROCYCLIC RINGS' see page 841; figures 1,11	31-40
Y	WO,A,92 08465 (ALLERGAN INC.) 29 May 1992 see claims	1-40
X	TETRAHEDRON: ASYMMETRY vol. 32, 1976, OXFORD GB pages 2747 - 2752 P. DE CLERCO ET AL. 'CYCLOPENTANONES-XVI . PROSTAGLANDIN SYNTHESIS INVOLVING CATALYTIC HYDROGENATION OF 2,3-DIALKYL-4-HYDROXY-2-CYCLOPENTENONES' see figures 1,3	31-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US93/08472

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-40
because they relate in parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
In view of the definition of products by means of their biological, chemical and or pharmacological properties, the search has to be restricted for ecological reasons. The search was limited to the compounds for which pharmacological data was given and/or the compounds mentioned in the claims or examples.
(SEE GUIDELINES, PART B, CHAPTER III, PARAGRAPH 3.6)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6A(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest:

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on parent family members

Int. Appl. No.
PCT/US 93/08472

Parent document cited in search report	Publication date	Parent family member(s)	Publication date
WO-A-9002553	22-03-90	AU-B- 625096	02-07-92
		AU-A- 4189889	02-04-90
		EP-A- 0364417	13-04-90
		EP-A- 0569046	10-11-93
		JP-T- 3501025	07-03-91
		SE-A- 8803855	28-10-88
EP-A-0453127	23-10-91	AU-B- 644148	02-12-93
		AU-A- 7404791	10-10-91
		JP-A- 5058992	09-03-93
		US-A- 5212324	18-05-93
		JP-A- 4253909	09-09-92
FR-A-2386523	03-11-78	DE-A- 2715838	19-10-78
		BE-A- 865705	05-10-78
		CH-A- 638773	14-10-83
		GB-A- 1601994	04-11-81
		JP-A- 53124238	30-10-78
		LU-A- 79369	13-07-78
		NL-A- 7803415	09-10-78
DE-A-2721534	15-12-77	AT-B- 356302	25-04-80
		AT-B- 367747	26-07-82
		AU-B- 509127	24-04-80
		AU-A- 2465677	02-11-78
		BE-A- 855236	30-11-77
		CA-A- 1115700	05-01-82
		CH-A- 634831	28-02-83
		FR-A,B 2368473	19-05-78
		GB-A- 1583263	21-01-81
		JP-C- 1373173	07-04-87
		JP-A- 52148044	08-12-77
		JP-B- 61040662	10-09-86
		NL-A- 7705701	05-12-77
		SE-B- 436026	05-11-84
		SE-A- 7706310	02-12-77
		SU-A- 932985	30-05-82
		US-A- 4195183	25-03-80
FR-A-2312240	24-12-76	DE-A- 252367G	16-12-76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on parent family members

International Application No.

PCT/US 93/08472

Parent document cited in search report	Publication date	Parent family member(s)	Publication date
FR-A-2312240		DE-A- 2616304	03-11-77
		AT-B- 359657	25-11-80
		AU-B- 510695	10-07-80
		AU-A- 1422576	01-12-77
		BE-A- 842276	26-11-76
		CA-A- 1091226	09-12-80
		CH-A- 623036	15-05-81
		GB-A- 1553710	26-09-79
		JP-A- 51143643	10-12-76
		LU-A- 75011	20-01-77
		NL-A- 7605381	30-11-76
		SE-A- 7605925	27-11-76
		US-A- 4105792	09-08-78
		US-A- 4256745	17-03-81
		US-A- 4159343	26-06-79
US-A-4171331	16-10-79	NONE	
LU-A-68940	12-02-74	GB-A- 1402035	06-08-75
		AU-B- 473283	17-06-76
		AU-A- 6279773	27-11-75
		BE-A- 808398	07-06-74
		CA-A- 1016940	08-09-77
		CH-A- 605725	13-10-78
		DE-A- 2360893	12-06-74
		FR-A,B 2209569	05-07-74
		JP-A- 50024252	15-03-75
		NL-A- 7316508	11-06-74
EP-A-0253094	20-01-88	JP-A- 63107927	12-05-88
		US-A- 4824857	25-04-89
NO-A-9208465	29-05-92	US-A- 5270049	14-12-93
		AU-A- 9041491	11-06-92
		EP-A- 0556296	25-08-93

フロントページの続き

(51)Int.Cl. [°]	識別記号	序内整理番号	F I
A 6 1 K 31/16	A C T	9455-4C	
31/275	A C V	9455-4C	
31/557	A B N	9454-4C	
31/655	A E L	9454-4C	
C 0 7 C 35/50		9155-4H	
69/732	2	9546-4H	
69/734	2	9546-4H	
205/17		7537-4H	
215/42		7457-4H	
235/34		9547-4H	

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, H U, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, VN

(72)発明者 バーク、ロバート・エム
アメリカ合衆国92715カリフォルニア州
アーヴィン、バーク・グー3901番、ナン
バー17ディ

(72)発明者 ガースト、マイケル・イー
アメリカ合衆国92660カリフォルニア州
ニューポート・ビーチ、ヴィスタ・ホーガ
-2433番

THIS PAGE BLANK (USPTO)

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)